



**ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΙΝΗΣΗ: από την επιστημονική τεκμηρίωση
του φαρμάκου στη διασφάλιση της δημόσιας υγείας.
Το παράδειγμα του εμβολίου εναντίον του SARS-CoV-2**



ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ν. ΔΕΜΕΤΖΟΣ

Καθηγητής Φαρμακευτικής Τεχνολογίας και *Ναυο-τεχνολογίας*

Διευθυντής του Εργαστηρίου της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Πρόεδρος Ελληνικής Φαρμακευτικής Εταιρείας (ΕΦΕ)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Οι κλινικές μελέτες αφορούν στην μελέτη αποτελεσματικότητας του υπό ανάπτυξη φαρμάκου σε ανθρώπους και ακολουθούν το στάδιο των προ-κλινικών μελετών που αφορούν μελέτες που γίνονται σε πειραματόζωα.

Οι φάσεις των κλινικών μελετών είναι τέσσερις (4) και ονομάζονται Φάσεις **I**, **II**, **III** και **IV**. Οι φάσεις II και III μπορούν να χωρισθούν σε υπο-φάσεις που συμβολίζονται με τα Ελληνικά γράμματα **α** και **β**. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι κατά την διάρκεια ανάπτυξης του φαρμάκου μπορούν οι φάσεις να εμπλέκονται μεταξύ τους και έτσι ένα φάρμακο να αξιολογείται ταυτόχρονα σε περισσότερες από μια φάσεις.

ΦΑΣΗ Ι

Οι αρχικές μελέτες ασφάλειας του φαρμάκου (safety trials) σε υγιείς συνήθως εθελοντές και η προσπάθεια προσδιορισμού της θεραπευτικής δόσης τόσο της εφ' άπαξ όσο και των επανειλημμένων δόσεων αποτελούν αντικείμενο της φάσης αυτής. Στη φάση αυτή μπορούν να χρησιμοποιηθούν σοβαρά ασθενείς εθελοντές σε φάρμακα όπως αντικαρκινικά φάρμακα κατά του ιού HIV κ.α

Η φάση αυτή περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών παραμέτρων καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου. Τα αποτελέσματα της φάσης αυτής (πχ προσδιορισμός θεραπευτικής δόσης και δασολογικού σχήματος) χρησιμοποιούνται για τον καλύτερο σχεδιασμό της επόμενης κλινικής φάσης.

Στη φάση αυτή μπορεί να συμμετέχει μικρός αριθμός εθελοντών που προσδιορίζεται από 20 έως 100.

ΦΑΣΗ IIα

Στη φάση αυτή εκτιμάται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου σε επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών και οι μελέτες αυτές χαρακτηρίζονται σαν πιλοτικές μελέτες. Στη Φάση IIα μπορεί να ελέγχεται ταυτόχρονα η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ενώ η ασφάλεια του να αποτελεί το κυρίαρχο στόχο της μελέτης. Το ίδιο και αν ελέγχεται η φαρμακοκινητική του, συνεχίζει το φάρμακο να αξιολογείται ως ευρισκόμενο στη Φάση IIα.

ΦΑΣΗ IIβ

Στη φάση αυτή ισχυροποιούνται οι μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του φαρμάκου, και αποτελούν σημαντικά στοιχεία απόδειξης της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και για αυτό χαρακτηρίζονται σαν θεμελιώδεις (pivotal). Ο αριθμός των εθελοντών προσδιορίζεται από 100-500.

ΦΑΣΗ IIIα

Η Φάση αυτή είναι η μελέτη πριν την υποβολή του φακέλου για έγκριση από τους αρμόδιους Οργανισμούς (Εθνικούς ή Διεθνείς), και αφού έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς για την συγκεκριμένη νόσο, για τους οποίους τελικά προορίζεται το φάρμακο. Ο αριθμός των εθελοντών προσδιορίζεται από 300-μερικές χιλιάδες.

Φαρμακοοικονομικές μελέτες, μελέτες αλληλεπίδρασης με τροφές, η ποιότητα ζωής των ασθενών, αφορούν στην κλινική αυτή φάση. Οι πληροφορίες της φάσης αυτής θα χρησιμοποιηθούν για την δημιουργία της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (Summary of Product Characteristics – SPC).

ΦΑΣΗ IIIβ

Είναι η φάση των κλινικών μελετών που αφορά στις μελέτες μετά την υποβολή του φακέλου στους Οργανισμούς έγκρισης και πριν την έγκριση κυκλοφορίας του φαρμάκου στην αγορά.

ΦΑΣΗ IV


Αφορά τις μελέτες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Είναι φανερό ότι το σύστημα *Φαρμακοεπαγρύπνησης* περιλαμβάνεται στην φάση αυτή των μελετών και αποτελεί ουσιαστικό τρόπο ελέγχου της ασφάλειας του φαρμάκου. Η ταυτοποίηση ανεπιθυμητών ενεργειών οι οποίες δεν είχαν ανιχνευθεί στις προηγούμενες φάσεις των κλινικών μελετών αποτελούν αντικείμενο της μελέτης στη φάση αυτή. Χρησιμοποιείται ο όρος *Φαρμακοεπαγρύπνηση* (**Pharmacovigilance**) η *επιτήρηση μετά την κυκλοφορία* η *μετακυκλοφορική επαγρύπνηση* η *επιτήρηση* (**Post-marketing Surveillance**).

Θα πρέπει να αναφέρουμε συνοπτικά ότι μια κλινική φάση ενός φαρμάκου μπορεί να διεξάγεται σε μια χώρα και μια άλλη φάση σε άλλη χώρα, π.χ. να είναι σε κλινική Φάση I σε μια χώρα και σε Φάση IV σε άλλη χώρα. Επίσης θεωρείται ξεχωριστό φάρμακο και ακολουθεί τις παραπάνω διαδικασίες των φάσεων διαφορετικές κρυσταλλικές μορφές του ίδιου μορίου, διαφορετικά άλατα του η διαφορετικές πολυμερικές του μορφές.

ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ

Δικαιώματα Βιομηχανικής και
Πνευματικής Ιδιοκτησίας

PHARMACEUTICAL NANOTECHNOLOGY

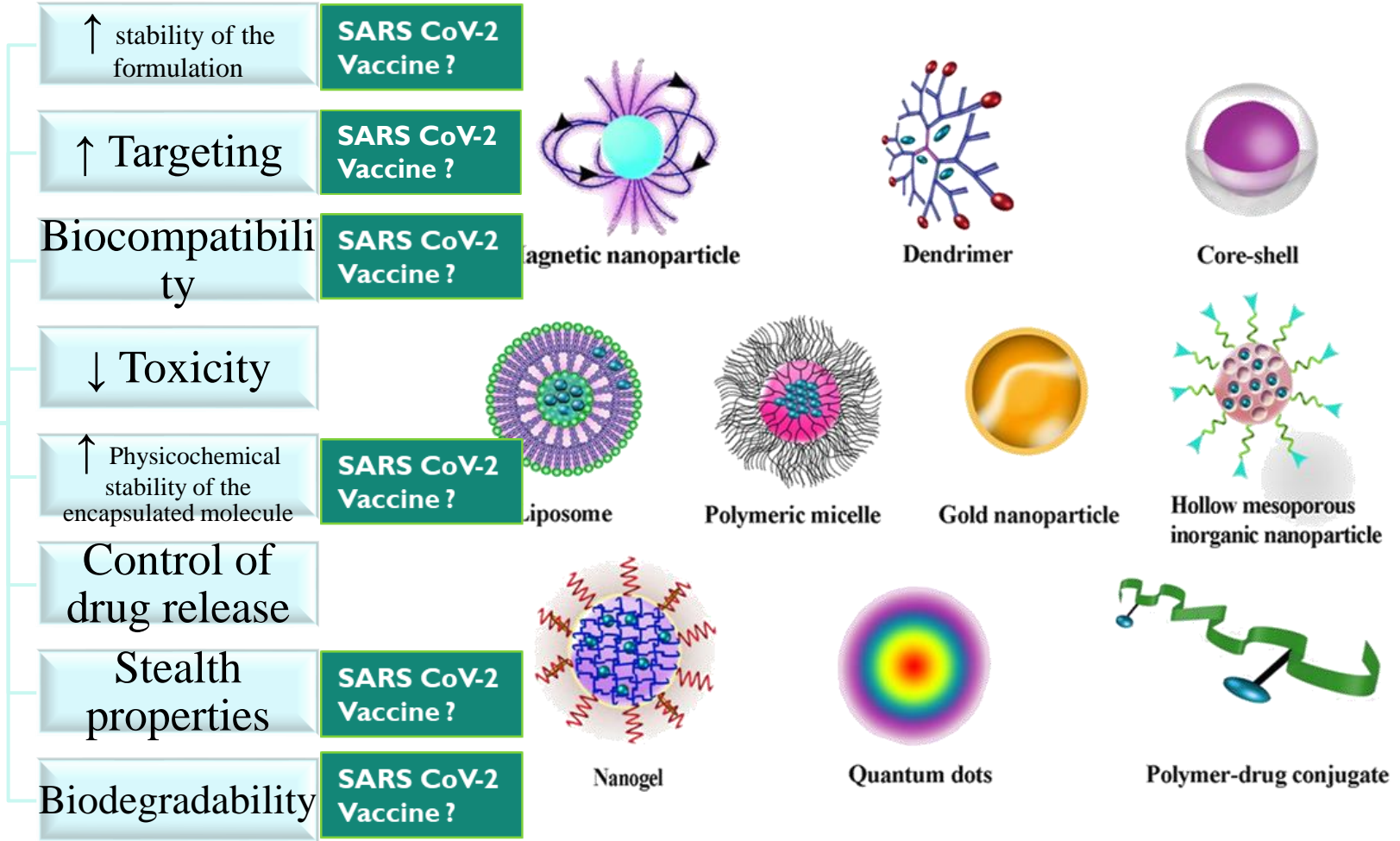


Nanotechnology

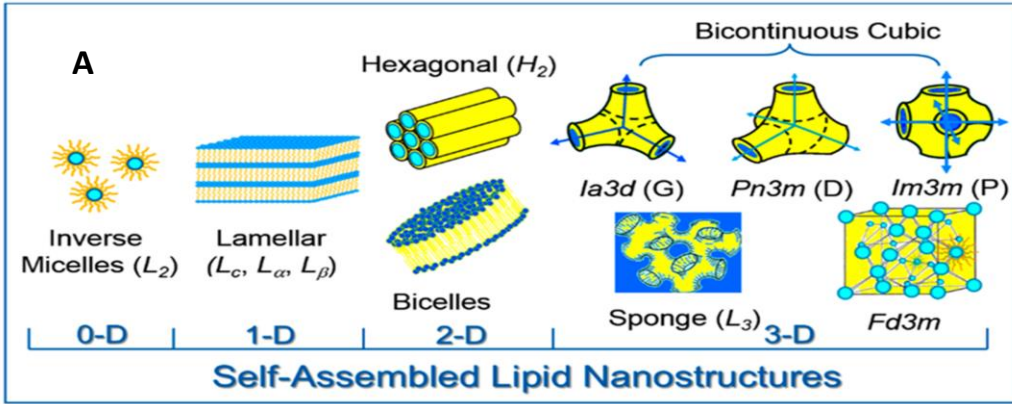
**Introduction to the lipidic structures and
to the crystalline state of matter**

Main types of nanosystems

Advantages



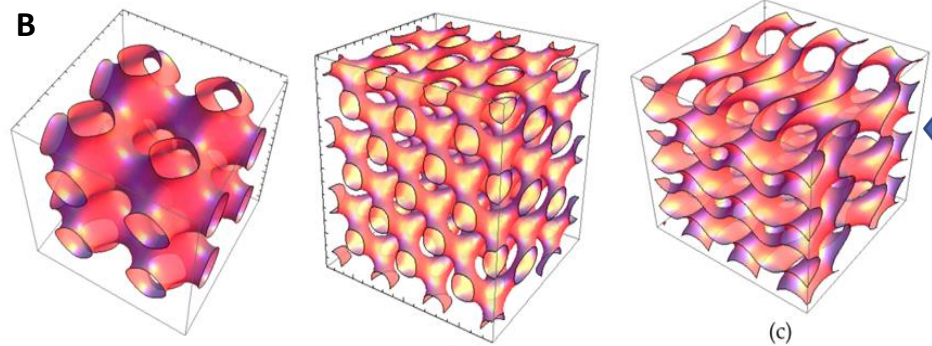
By constructing artificial bio-systems at nano-dimension that are able to mimic biological functions we can create 'smart' bio-nanosystems that can deliver therapeutic agents to the target tissues.



ADVANCED NANOPLATFOMRS FOR DRUG DELIVERY

LIPID NANOSTRUCTURES WITH DIFFERENT MORPHOLOGY

SARS CoV-2 Vaccine ?



LIQUID CRYSTALLINE MORPHOLOGIES IN DIFFERENT ORGANIZATIONS

The liquid crystalline morphology of nanocarrier is very crucial



The biophysical mechanisms of pH-sensitive liposomes involves the transition of the lipids from the lamellar to hexagonal liquid crystalline state. This biophysical transition facilitate the fusion process of liposome with the cell membrane. Moreover, intracellular pH is more acidic than extracellular 7.5 to 5.0 and the endosomal membrane incorporating liposome is disrupted releasing the encapsulated molecule into the cytoplasm.

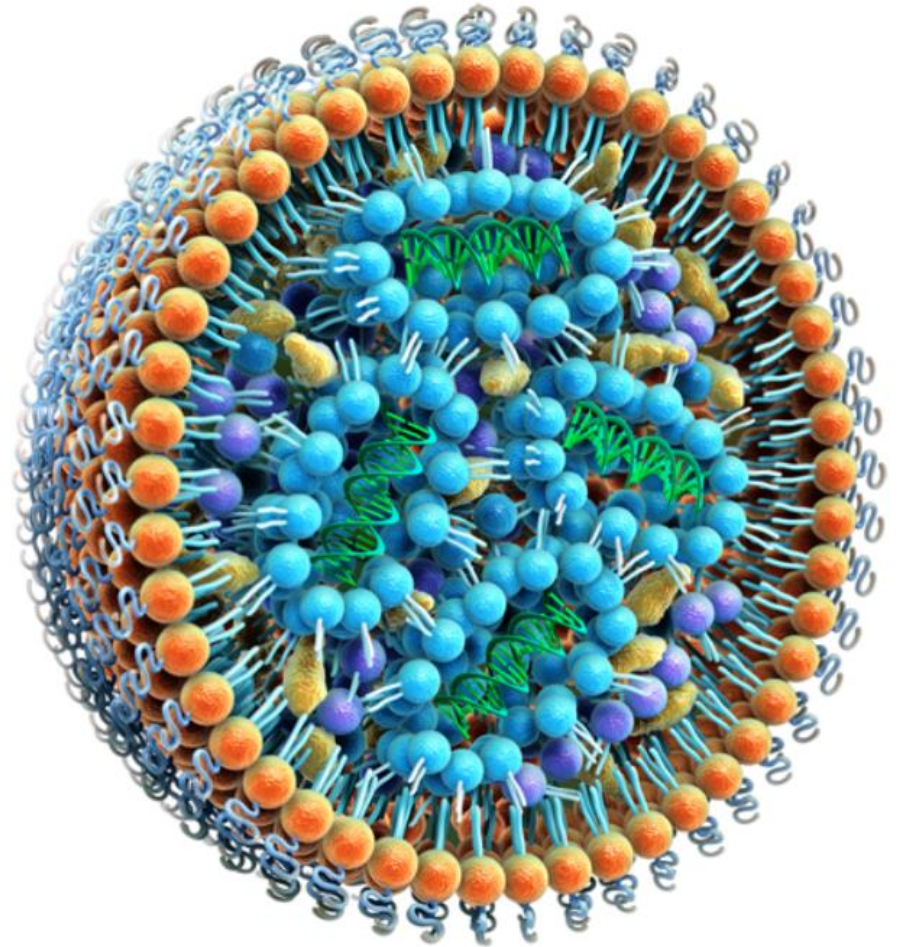
A. Types and schematic diagrams of thermodynamically stable self-assembled lipid nanostructures. Adapted from Kulkarni et al., 2016. **B.** Three-dimensional organizations of cubic liquid crystalline phases: (a) Primitive cubic (also referred to as $Im3m/Q^{IIP}$), (b) bicontinuous double diamond cubic ($Pn3m/Q^{IID}$), and (c) bicontinuous gyroid cubic ($Ia3d/Q^{IIG}$) types. Adapted from Rakotoarisoa et al., 2019.

Ref. Rakotoarisoa, M., Angelov, B., Espinoza, S., Khakurel, K., Bizien, T., Angelova, A. 2019. Cubic Liquid Crystalline Nanostructures Involving Catalase and Curcumin: BioSAXS Study and Catalase Peroxidatic Function after Cubosomal Nanoparticle Treatment of Differentiated SH-SY5Y Cells. Molecules 24, 3058.

Rapid, efficient development of genetic medicines

Genetic medicines allow treatment of genetic diseases at their molecular root cause, and lipid nanoparticles are at the forefront of delivering gene therapies.

[Learn More](#)



Nucleic Acid Vaccines
mRNA VACCINE
The example of SARS-CoV-2



Article | [Open Access](#) | Published: 09 July 2020


Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice

Paul F. McKay, Kai Hu, Anna K. Blakney, Karnyart Samnuan, Jonathan C. Brown, Rebecca Penn, Jie Zhou, Clément R. Bouton, Paul Rogers, Krunal Polra, Paulo J. C. Lin, Christopher Barbosa, Ying K. Tam, Wendy S. Barclay & Robin J. Shattock 

Nature Communications **11**, Article number: 3523 (2020) | [Cite this article](#)

Formulation of saRNA. saRNA was encapsulated in LNP using a self-assembly process in which an aqueous solution of saRNA at pH = 4.0 is rapidly mixed with an ethanolic lipid mixture¹⁷. LNP used in this study were similar in composition to those described previously^{18,19}, which contain an ionizable cationic lipid (proprietary to Acuitas)/phosphatidylcholine/cholesterol/PEG-lipid. The proprietary lipid and LNP composition are described in US patent US10,221,127. They had a mean hydrodynamic diameter of ~75 nm with a polydispersity index of <0.1 as measured by dynamic light scattering using a Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd, Malvern, UK) instrument and an encapsulation efficiency of >90%.

mRNA vaccines – a new era in vaccinology

Norbert Pardi, Michael J. Hogan, Frederick W. Porter & Drew Weissman 

Nature Reviews Drug Discovery **17**, 261–279(2018) | [Cite this article](#)



Pharmaceutical Nanotechnology

Molecular Biology

Nano-Biotechnology



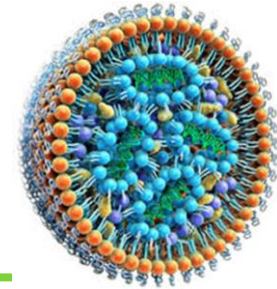
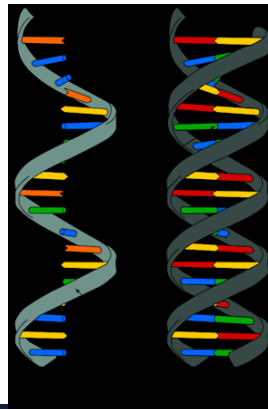
Polymer nanoparticle



Liposome



Lipid nanoparticle



RNA Nano-Vaccine

What is mRNA? How Pfizer and Moderna tapped new tech to make coronavirus vaccines



mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles

Andreas M Reichmuth,^{1,2} Matthias A Oberli,^{†,1,2} Ana Jaklenec,² Robert Langer,^{1,2,3,4,5} and Daniel Blankschtein^{*1}

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information [Disclaimer](#)

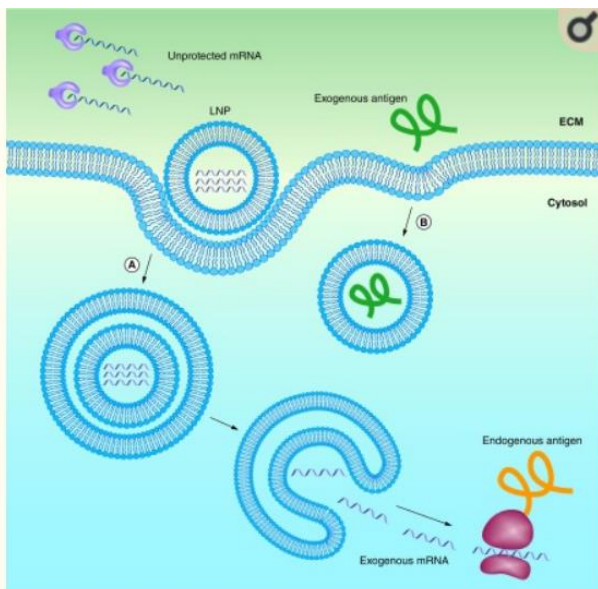


Figure 1.

Lipid nanoparticles protect mRNA from degradation, and facilitate endocytosis and endosomal escape.

(A) mRNA can be encapsulated in lipid nanoparticles (LNPs) for protection from enzymatic degradation. A positively charged LNP favors localization of mRNA at the negatively charged cell membrane, including subsequent endocytosis into the cytosol. In order to be transcribed, the mRNA must escape both the LNP and the endosome. (B) Extracellular proteins based vaccines are endocytosed in a similar manner, but do not need to escape from the endosome to be presented on MHCII.

Executive summary

Differences between DNA & mRNA vaccines

mRNA vaccines, like DNA vaccines, induce synthesis of antigens in transfected cells, and hence, activate a broad immune response, including antibodies, Th1 helper CD4 T cells and cytotoxic CD8 T cells.

mRNA, with the cytosol as its target, is easier to deliver and much safer than DNA, because the mRNA in the cytosol does not interact with the genome in the nucleus and is only transiently expressed.

In contrast to DNA vaccines, the FDA does not consider nonreplicating mRNA vaccines gene therapies.

Advantages & challenges of lipid nanoparticles

Lipid nanoparticles (LNPs) protect the mRNA against degradation and assist in endocytosis and endosomal escape.

Adjuvants can be incorporated in LNPs and assist in immune activation and potentially tailoring of the immune response.

LNPs can be targeted to specific cell types by decorating their surfaces with specific ligands.

LNP synthesis, using methods such as microfluidic devices, is robust and upscalable.

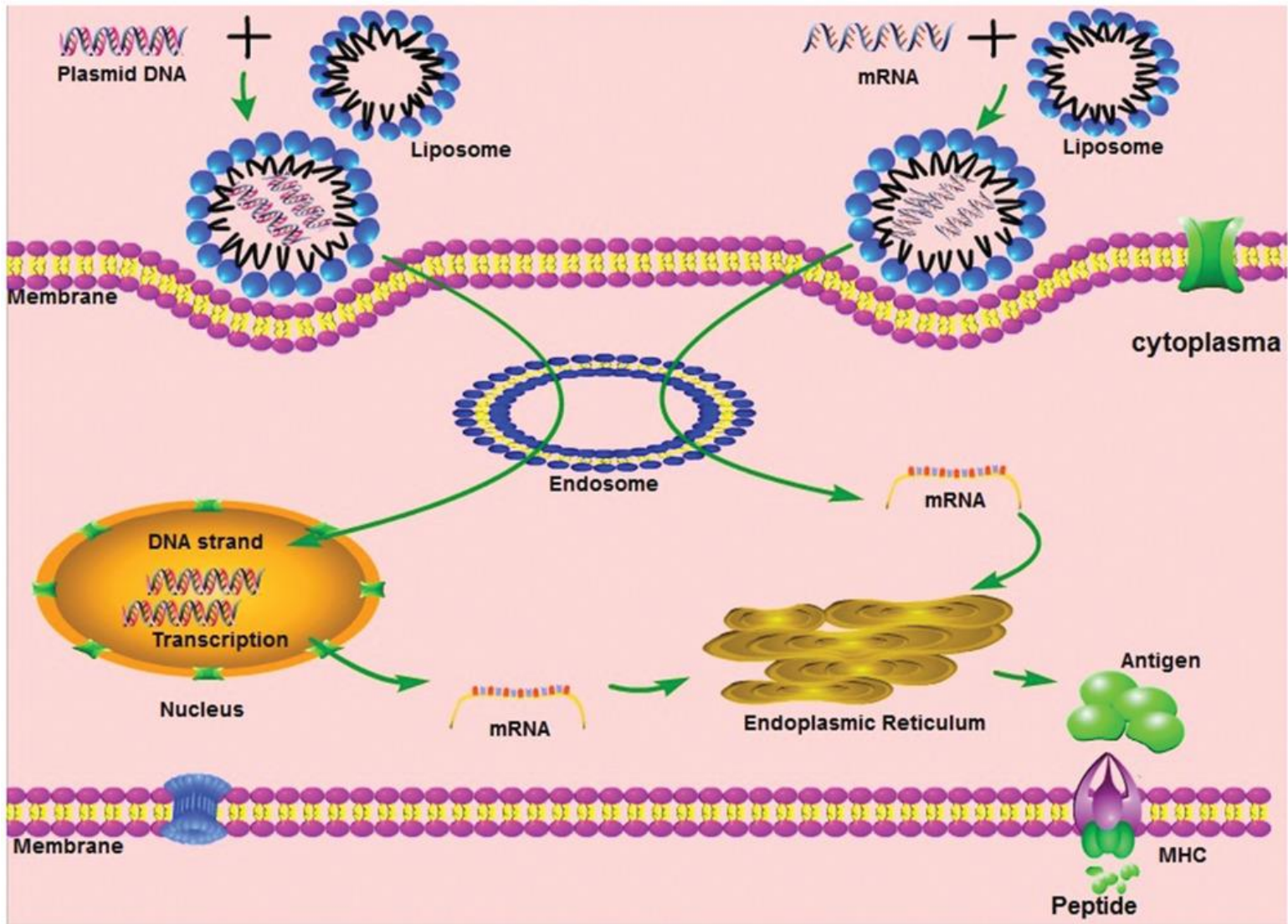
Some cationic lipidoids exhibit toxicity and repeated application can induce an immune response against polyethylene glycol.

Future perspectives of LNP mRNA vaccines

mRNA vaccines are currently evaluated in clinical trials, albeit not formulated in LNPs.

LNP delivery of siRNA is already in clinical trials, and lessons from these experiences can be helpful for the translation of mRNA vaccines.

mRNA vaccines are currently evaluated for applications in cancer immunotherapy, with prophylactic vaccines applications to follow.



Antigen expression and presentation by nucleic acid (DNA and mRNA) vaccines. Reproduced under the terms of CC BY 4.0 license,^[259] <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00594/full>.



drugDELIVERY

CONNECTIVITY INJECTION ORAL RESPIRATORY COVID-19 NEWS



FROM FORMULATION TO MANUFACTURING:
LIPID NANOPARTICLE MRNA VACCINES,
GENE THERAPIES & OTHER NANOMEDICINES



INDUSTRIALISATION



[Sci Rep.](#) 2015; 5: 12737.

Published online 2015 Aug 3. doi: [10.1038/srep12737](https://doi.org/10.1038/srep12737)

PMCID: PMC4522648

PMID: [26235529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26235529/)

Self-assembled Messenger RNA Nanoparticles (mRNA-NPs) for Efficient Gene Expression

[Hyejin Kim](#),¹ [Yongkuk Park](#),¹ and [Jong Bum Lee](#)^{a,1}

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

RNA is a negatively charged molecule.

But the absolute quantification of the charge of RNA is not quite possible. The negative charge of RNA is contributed by the phosphate present in the sugar-phosphate backbone. So, RNA molecules with different length has different net negative charge.

In that case, the charge to mass ratio is considered for RNA.

RNA has charge to mass ratio of -1.

"LNP-based formulations have become the gold standard for the development of many complex parenteral products... Of the almost 20 LNP-based drug products that have been approved since 1995, around half have

[MOSCOW] Russia expects to produce primarily freeze-dried Sputnik V coronavirus vaccine doses by the spring, a top official said, eliminating the need for transport at ultra-low temperatures as part of an ambitious plan to inoculate its population.

Russia focuses on freeze-dried vaccine doses as transport fix

In June, researchers from the NIH and Moderna made a [manuscript preprint](#) of preclinical data for mRNA-1273 available on bioRxiv, an open-access preprint repository. The preprint described Moderna's coronavirus vaccine candidate as using delivery technology that appears to be covered in the Arbutus patent that was upheld last week. The preprint of the study that tested the vaccine in mice described the mRNA for mRNA-1273 as being encapsulated into LNP "at molar ratio of 50:10:38.5:1.5 (ionizable lipid:DSPC:cholesterol:PEG-lipid)."

The first claim of the upheld [Arbutus patent](#) describes "a cationic lipid comprising from 50 mol % to 65 mol % of the total lipid present in the particle;" a non-cationic lipid comprising a mixture of phospholipid and cholesterol, where the "phospholipid comprises from 4 mol % to 10 mol %" and the cholesterol comprises "30 mol % to 40 mol %;" and a conjugated lipid "comprising from 0.5 mol % to 2 mol %."

In a statement to *Forbes*, Ray Jordan, Moderna's chief corporate affairs officer, said the June preprint describes data generated using a preclinical research formulation of a SARS-CoV-2 vaccine that is not the same as the vaccine itself.

"While the authors of the preprint used the term 'mRNA-1273' for convenience of the reader, the preprint does not describe the cGMP process by which we make our messenger RNA and LNP or the final drug product composition in our commercial candidate (mRNA-1273)," Jordan wrote in a statement.

When asked if Moderna would provide the molar ratios at which mRNA-1273 encapsulates its LNP, Jordan said, "Nope, we are not disclosing our proprietary ratios at this time."

The role of titratable lipids as pH-sensitive platforms to facilitate release of RNA from endosomes

Journal

Journal of Liposome Research >

Volume 4, 1994 - Issue 1

Research Article

pH-Sensitive Liposomes

Chun-Jung Chu & Francis C. Szoka


Pages 361-395 | Published online: 28 Sep 2008

[Download citation](#) <https://doi.org/10.3109/08982109409037050>

Abstract

pH sensitive liposomes are lipid compositions that can be destabilized when the external pH is changed; usually from a neutral or slightly alkaline pH to an acidic pH. They are designed to circumvent delivery of liposome contents to the lysosomes of cells following internalization of the vesicle via the endocytic pathway. In the majority of compositions, a lipid containing a pH titratable group is mixed with phosphatidylethanolamine containing unsaturated acyl chains in a molar ratio (pH sensitive component/PE) of 1/4 or greater. There are five major groups of phosphatidylethanolamine containing pH-sensitive lipid compositions. These can be classified by their acid-titratable component: phospholipids, acylated amino acids, fatty acids, cholesterol derivatives and miscellaneous double chain amphiphiles. The biophysical mechanism of action involves a transition of the lipids from the lamellar phase to the hexagonal phase. In cell culture, pH sensitive vesicles can increase the delivery of fluorescent markers, proteins, cytotoxic compounds, RNA and DNA into the cytoplasm. The mechanism of delivery is suggested to involve the destabilization of the liposome in the endosome as the pH is reduced from 7.4 to 5.0 and subsequent destabilization of, or fusion with, the endosomal membrane; some of the liposome contents are introduced into the cytoplasm. In most cases, the extent of liposome contents delivery into the cytoplasm is less than 1%

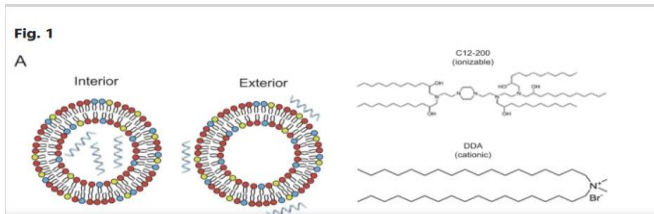
Inside out: optimization of lipid nanoparticle formulations for exterior complexation and in vivo delivery of saRNA

Anna K. Blakney, Paul F. McKay, Bárbara Ibarzo Yus, Yoann Aldon & Robin J. Shattock 

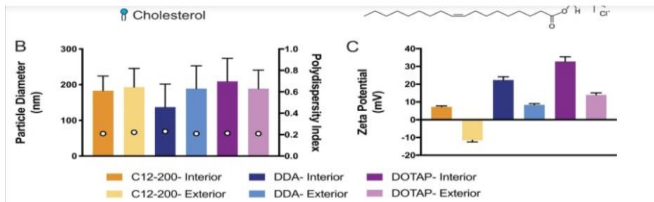
Gene Therapy 26, 363–372(2019) | [Cite this article](#)

14k Accesses | 16 Citations | 9 Altmetric | [Metrics](#)

approved small-interfering siRNA therapy. Here, we compared LNP formulations with cationic and ionizable lipids with saRNA either on the interior or exterior of the particle. We show that LNPs formulated with cationic lipids protect saRNA from RNAse degradation, even when it is adsorbed to the surface. Furthermore, cationic LNPs deliver saRNA equivalently to particles formulated with saRNA encapsulated in an ionizable lipid particle, both in vitro and in vivo. Finally, we show that cationic and ionizable LNP formulations induce equivalent antibodies against HIV-1 Env gp140 as a model antigen. These studies establish formulating saRNA on the surface of cationic LNPs as an alternative to the paradigm of encapsulating RNA.



inside out: optimization of lipid nanoparticle formulations for exterior complexation and in vivo



Characterization of saRNA lipid nanoparticle formulations. **a** Schematic of saRNA formulated on the interior or exterior of the lipid nanoparticles, with ionizable (C12-200) or cationic (DDA, DOTAP) complexing lipids. **b** Particle diameter (in nm) as determined by Nanoparticle tracking analysis (NTA) (bar graph) and their related polydispersity index (empty circles). **c** Surface charge of the LNPs as determined by zeta potential analysis measured on by the Zetasizer instrument. Bars represent means \pm standard deviations for $n = 3$ for particle size and surface charge data

Mol Ther Nucleic Acids. 2017 Sep 15; 8: 459–468.

Published online 2017 Jul 25. doi: [10.1016/j.omtn.2017.07.013](https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.07.013)

PMCID: PMC5545769

PMID: [28918045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28918045/)

Cationic Nanoliposomes Meet mRNA: Efficient Delivery of Modified mRNA Using Hemocompatible and Stable Vectors for Therapeutic Applications

Tatjana Michel,¹ Daniel Luft,¹ Meike-Kristin Abraham,^{1,2} Sabrina Reinhardt,¹ Martha L. Salinas Medina,¹ Julia Kurz,¹ Martin Schaller,³ Meltem Avci-Adali,¹ Christian Schlensak,¹ Karlheinz Peter,^{2,4} Hans Peter Wendel,¹ Xiaowei Wang,^{2,4,5} and Stefanie Krajewski^{1,5,*}

[► Author information](#) [► Article notes](#) [► Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

¹A with Lipofectamine 2000, where $17.88\% \pm 1.07\%$ of free mRNA was detected (Figure 1C).

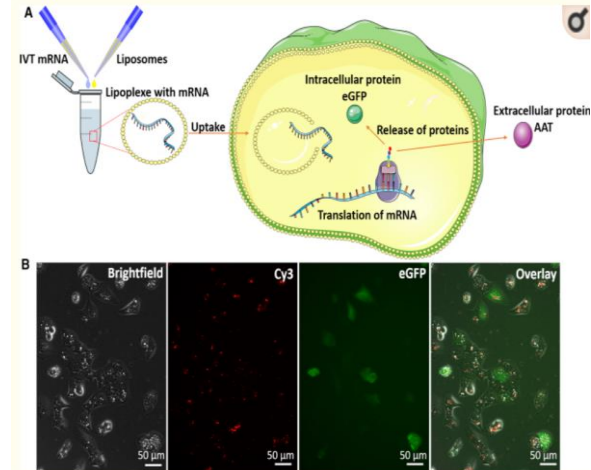
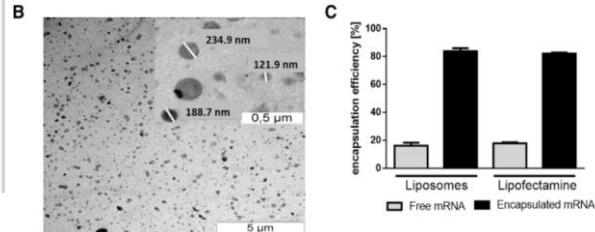
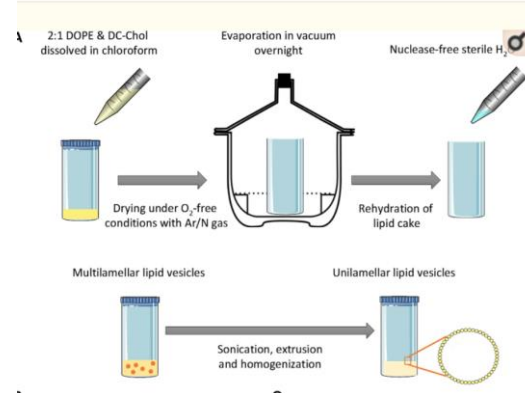


Figure 2

Transfection of Cells with Liposomes for Induced Expression of Different Proteins

(A) The schematic overview shows the process of mRNA incorporation in liposomes and subsequent transfection and mRNA translation. During transfection, the lipoplexes are endocytosed by the cells of interest. Inside the cell, the lipid layer is degraded and mRNA is released. In the cytosol, the mRNA is translated by ribosomes and the protein is subsequently released intra- or extracellularly. (B) The presence of Cy3-labeled EGFP-encoding mRNA after liposome uptake and expression of EGFP protein in cells 24 hr posttransfection.

Soft Machines

Some personal views on nanotechnology, science and science policy from Richard Jones

Nanomedicine comes of age with mRNA vaccines

The details of this technology are complex, though. I believe the BioNTech, CureVac and Imperial vaccines all use the same delivery technology, working in partnership with a Canadian biotech company [Acuitas Therapeutics](#). The Moderna vaccine delivery technology comes from that towering figure of nanomedicine, MIT's [Robert Langer](#). The details in each case are undoubtedly proprietary, but from the literature it seems that both approaches use the same ingredients.

The basic membrane components are a phospholipid analogous to that found in cell membranes (DSPC – distearoylphosphatidylcholine), together with cholesterol, which makes the bilayer more stable and less permeable. Added to that is a lipid to which is attached a short chain of the water-soluble polymer PEO. This provides the nanoparticle with a hairy coat, which probably helps the nanoparticle avoid some of the body's defences by repelling the approach of any macromolecules (artificial vesicles thus decorated are sometimes known as “stealth liposomes”), and perhaps also controls the shape and size of the nanoparticles. Finally, perhaps the crucial ingredient is another lipid, with a tertiary amine head group – an ionisable lipid. This is what the chemists call a weak base – like ammonia, it can accept a proton to become positively charged (a cation). Crucially, its charge state depends on the acidity or alkalinity of its environment.

Cont. next slide

To make the nanoparticles, these four components are dissolved in ethanol, while the RNA is dissolved in a mildly acidic solution in water. Then the two solutions are mixed together, and out of that mixture, by the marvel of self-assembly, the nanoparticles appear, with the RNA safely packaged up inside them. Of course, it's more complicated than that simple statement makes it seem, and I'm sure there's a huge amount of knowledge that goes into creating the right conditions to get the particles you need. But in essence, what I think is going on is something like this.

When the ionisable lipid sees the acidic environment, it becomes positively charged – and, since the RNA molecule is negatively charged, the ionisable lipid and the RNA start to associate. Meanwhile, the other lipids will be self-organising into sheets two molecules thick, with the hydrophilic head groups on the outside and the oily tails in the middle. These sheets will roll up into little spheres, at the same time incorporating the ionisable lipids with their associated mRNA, to produce the final nanoparticles, with the RNA encapsulated inside them.

When the nanoparticles are injected into the patient's body, their hairy coating, from the PEO grafted lipids, will give them some protection against the body's defences. When they come into contact with the membrane of a cell, the ionisable lipid is once again crucial. Some of the natural lipids that make up the membrane coating the cell are negatively charged – so when they see the positively charged head-group of the ionisable lipids in the nanoparticles, they will bind to them. This has the effect of disrupting the membrane, creating a gap to allow the nanoparticle in.

This is a delicate business – cationic surfactants like CTAB use a similar mechanism to disrupt cell membranes, but they do that so effectively that they kill the cell – that's why we can make disinfectants out of them. The cationic lipid in the nanoparticle must have been chosen so that it disrupts the membrane enough to let the nanoparticle in, but not so much as to destroy it. Once inside the cell, the conditions must be different enough that the nanoparticle, which is only held together by relatively weak forces, breaks open to release its RNA payload.

It's taken a huge amount of work – over more than a decade – to devise and perfect a system that produces nanoparticles, that successfully envelopes the RNA payload, that can survive in the body long enough to reach a cell, that can deliver its payload through the cell membrane and then release it. What motivated this work wasn't the idea of making an RNA vaccine. One of the earliest clinical applications of this kind of technology was for the drug Onpattro, produced by the US biotech company [Alnylam](#). This uses a different RNA based technology – so called small interfering RNA (siRNA) – to silence a malfunctioning gene in liver cells, to control the rare disease transthyretin amyloidosis. More recently, research has been driven by the field of cancer immunotherapy – this is the area for which the Founder/CEO of BioNTech, Uğur Şahin, received substantial funding from the European Research Council. Even for quite translational medical research, the path from concept to clinical application can take unexpected turns!

We all have to hope that the BioNTech/Pfizer vaccine lives up to its promise, and that at least some of the other vaccine candidates – both RNA based and more conventional – are similarly successful; it will undoubtedly be good to have a choice, as each vaccine will undoubtedly have relative strengths and weaknesses. The big question now must be how quickly production can be scaled up to the billions of doses needed to address a world pandemic. One advantage of the mRNA vaccines is that the vaccine can be made in a chemical process, rather than having to culture viruses in a cell culture, making scale up faster. Of course there will be potential bottlenecks. These can be as simple as the vials needed to store the vaccine, or the facilities needed to transport and store them – especially acute for the BioNTech/Pfizer, which needs to be stored at -80°C .

There are also some quite specialised chemicals involved. I don't know what will be needed for scaling up RNA synthesis; for the lipids to make the nanoparticles, I believe that the Alabama-based firm [Avanti Polar Lipids](#) has the leading position. This company was recently bought, in what looks like a very well-timed acquisition, by the Yorkshire based speciality chemicals company [Croda](#), which I am sure has the capacity to scale up production effectively. Students of industrial history might appreciate that Croda was originally founded to refine Yorkshire wool grease into lanolin, so their involvement in this most modern application of nanotechnology, which nonetheless rests on fat-like molecules of biological origin, seems quite appropriate.

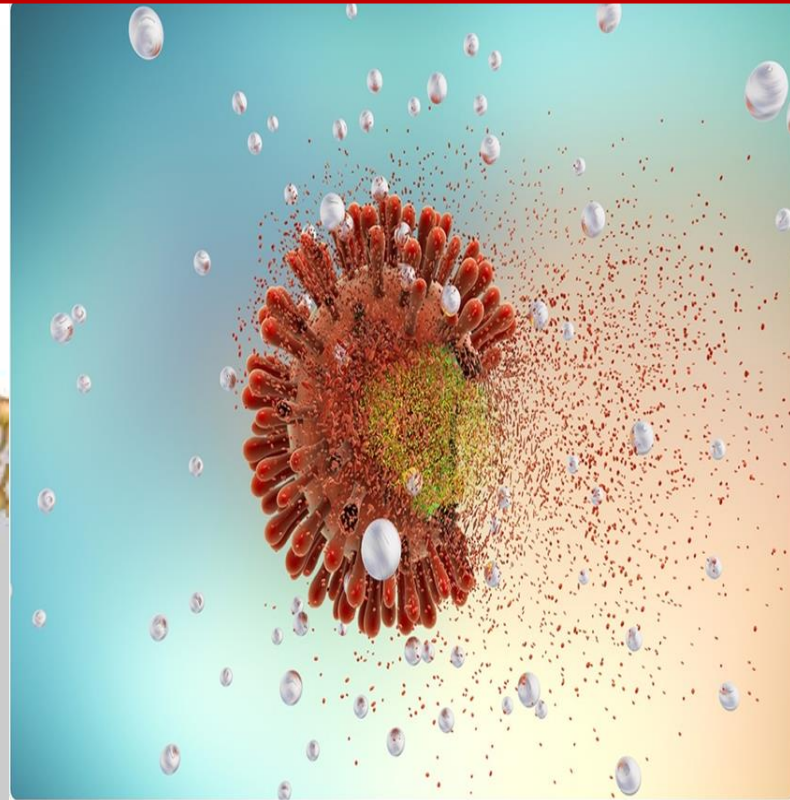
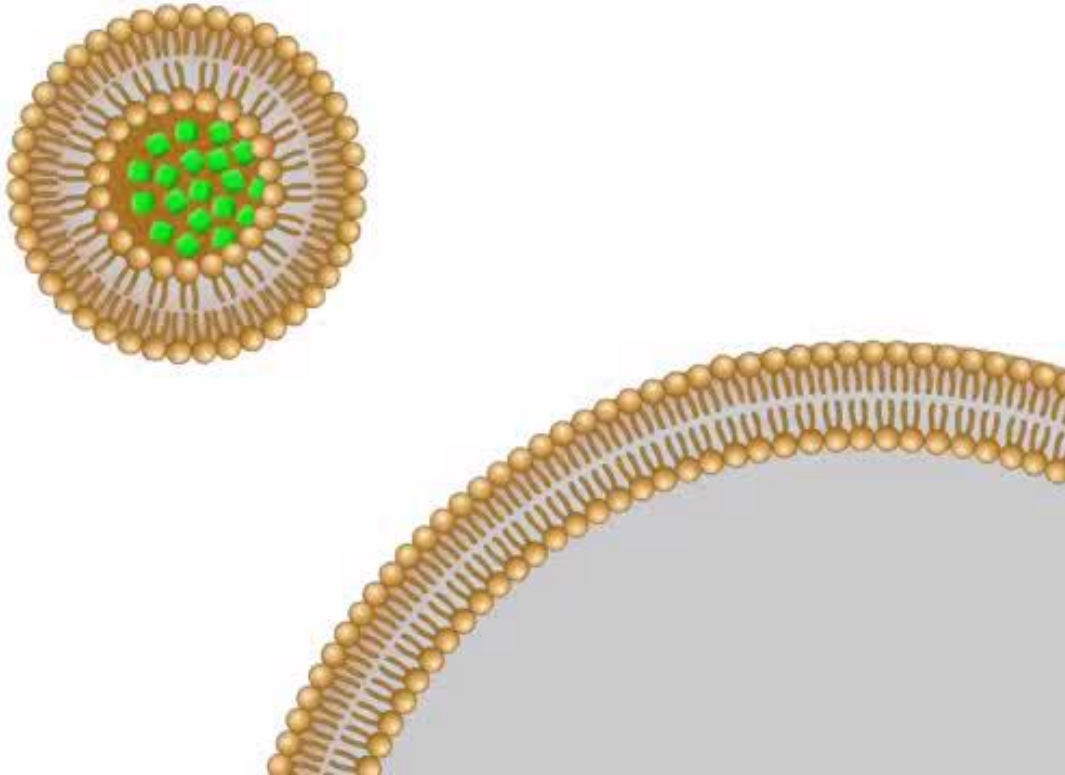
References.

The paper describing the BioNTech/Pfizer vaccine is: [Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults](#).

The key reference this paper gives for the mRNA delivery nanoparticles is: [Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes](#).

The process of optimising the lipids for such delivery vehicles is described here: [Rational design of cationic lipids for siRNA delivery](#).

ΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΜΟΙΑΖΕΙ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ ΚΑΙ ΣΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΛΛΑ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΛΥΤΑ ΙΔΙΟ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ



Sputnik V

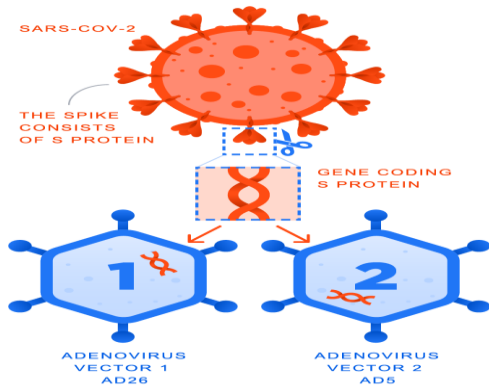
THE FIRST REGISTERED COVID-19 VACCINE

ΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΒΑΣΙΖΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΔΕΝΟΙΩΝ ΩΣ ΜΕΤΑΦΟΡΕΩΝ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Two-vector vaccine against coronavirus

Vector creation

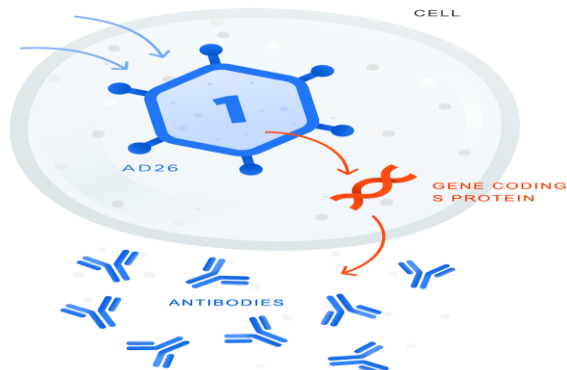
A **vector** is a virus that lacks a gene responsible for reproduction and is used to transport genetic material from another virus that is being vaccinated against into a cell. The **vector** does not pose any hazard to the body. The vaccine is based on an adenoviral vector which normally causes acute respiratory viral infections



A gene coding **S protein** of SARS-COV-2 is inserted into each vector. The spikes form the "crown" from which the virus gets its name. The SARS-COV-2 virus uses spikes to get into a cell

First vaccination

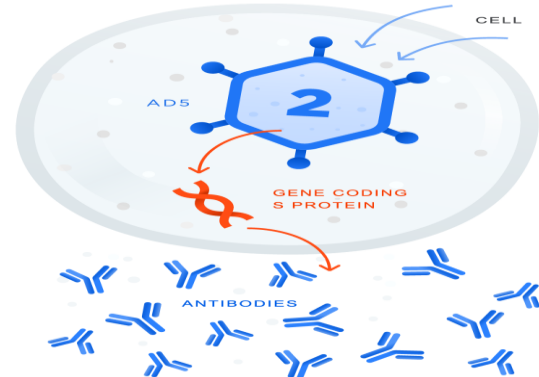
Vector with a gene coding **S protein** of coronavirus gets into a cell



The body synthesizes **S protein**, in response, the production of **immunity** begins

Second vaccination

Repeated vaccination takes place in 21 days



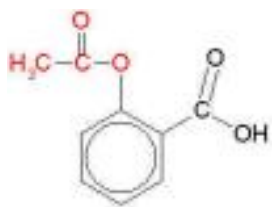
The vaccine based on another adenovirus vector unknown to the body boosts the immune response and provides for long-lasting immunity

The use of two vectors is a unique technology of the Gamaleya Center making the Russian vaccine different from other adenovirus vector-based vaccines being developed globally

Which is the scientific approach to define the term DRUG ?

WE SHOULD BE AWARED ON TERMINOLOGY SUCH AS

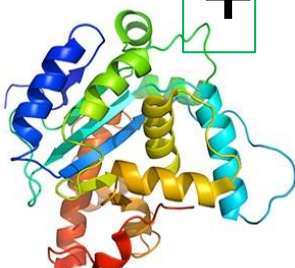
BIOACTIVE
MOLECULE OR
SUBSTANCE (drug)



ΑΚΕΤΥΛΟ ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ

+

CARRIER OR DISPERSED
SYSTEM OF THE
BIOACTIVE MOLECULE
OR SUBSTANCE
(excipient)

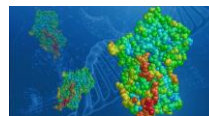


ΠΡΩΤΕΪΝΗ

MEDICINE



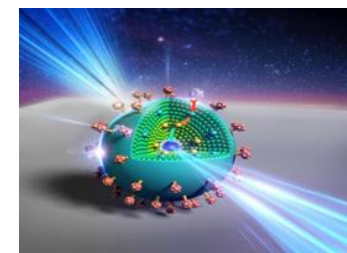
THERAPEUTIC
MEDICINAL
PRODUCTS



©OHS 3rd Annual
Biologics for
Autoimmune Diseases
Emerging Targets, Therapeutic Strategies
and Product Formats for a Growing Market
April 25 - 26, 2016



INNOVATIVE
EXCIPIENTS



Advanced Therapeutic
Medicinal Products



ADVANCED PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY

Φαρμακοεπαγρύπνηση

Ασφάλεια φαρμάκων
Μετεγκριτική παρακολούθηση

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ

- 1848

Το περιοδικό Lancet συλλέγει στοιχεία που αφορούν στον θάνατο ασθενούς μετά από αναισθησία.

- 1906

Η Ομοσπονδιακή Υπηρεσία ελέγχου τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ, απαιτεί την 'καθαρότητα' από προσμίξεις των φαρμακευτικών προϊόντων.

- 1937

Στις ΗΠΑ αναφέρονται 107 θάνατοι λόγω λανθασμένης χρήσης της διεθυλενογλυκόλης για την διαλυτοποίηση της σουλφανιλαμίδης.

- **1959-61**

Καταστροφικά αποτελέσματα της θαλιδομίδης με μεγαλύτερο ποσοστό στην Γερμανία.

- **1962**

Στις ΗΠΑ η νομοθεσία απαιτεί την τεκμηρίωση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των φαρμάκων πριν την κυκλοφορία τους .

- **1964**

Το Ηνωμένο Βασίλειο καθιερώνει την **ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**.

- **1967**

Στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας δημιουργείται το Διεθνές Πρόγραμμα παρακολούθησης των φαρμάκων μετά την κυκλοφορία τους στην αγορά.

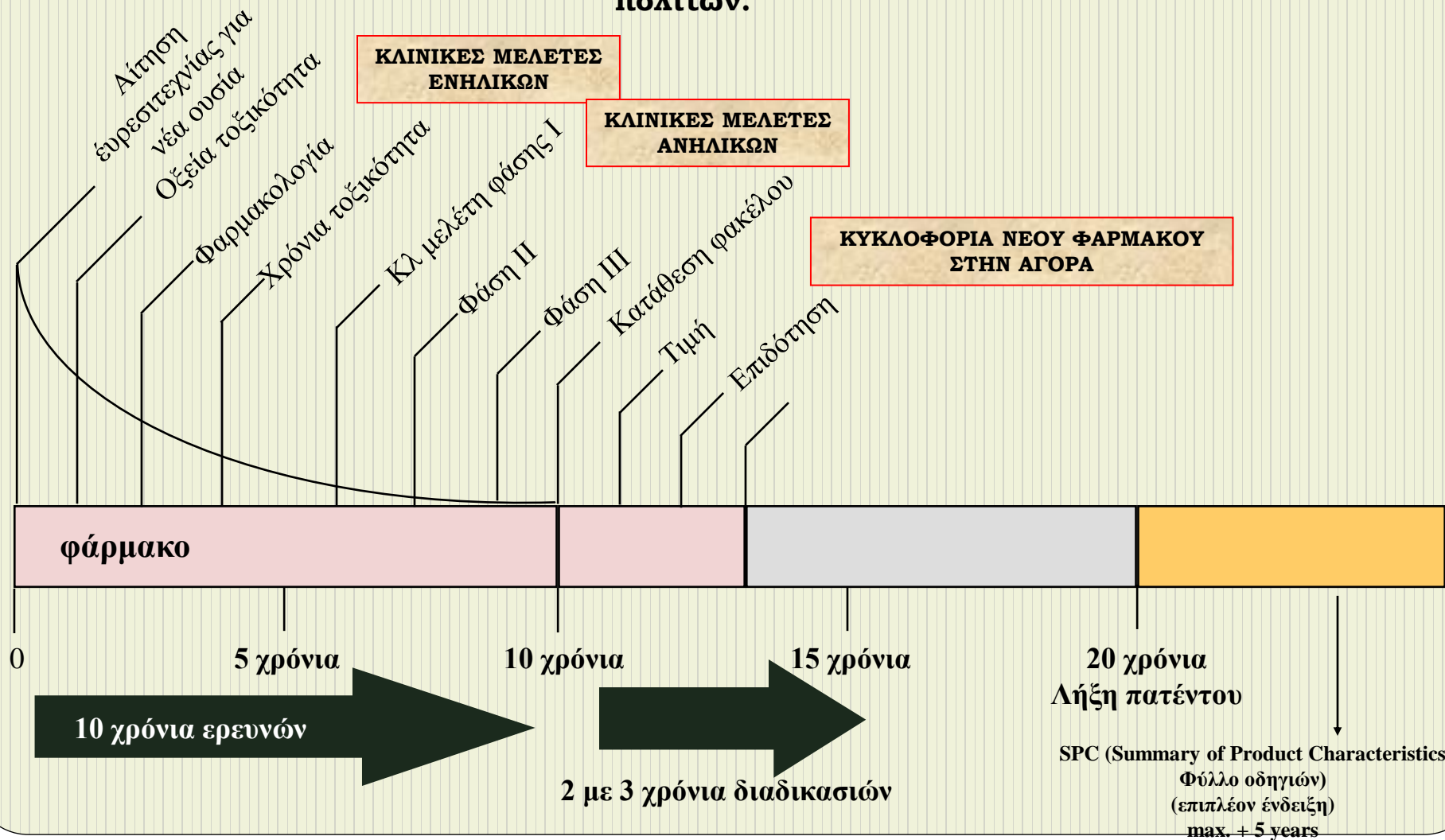
ADVERSE DRUG REACTIONS



**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ
ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

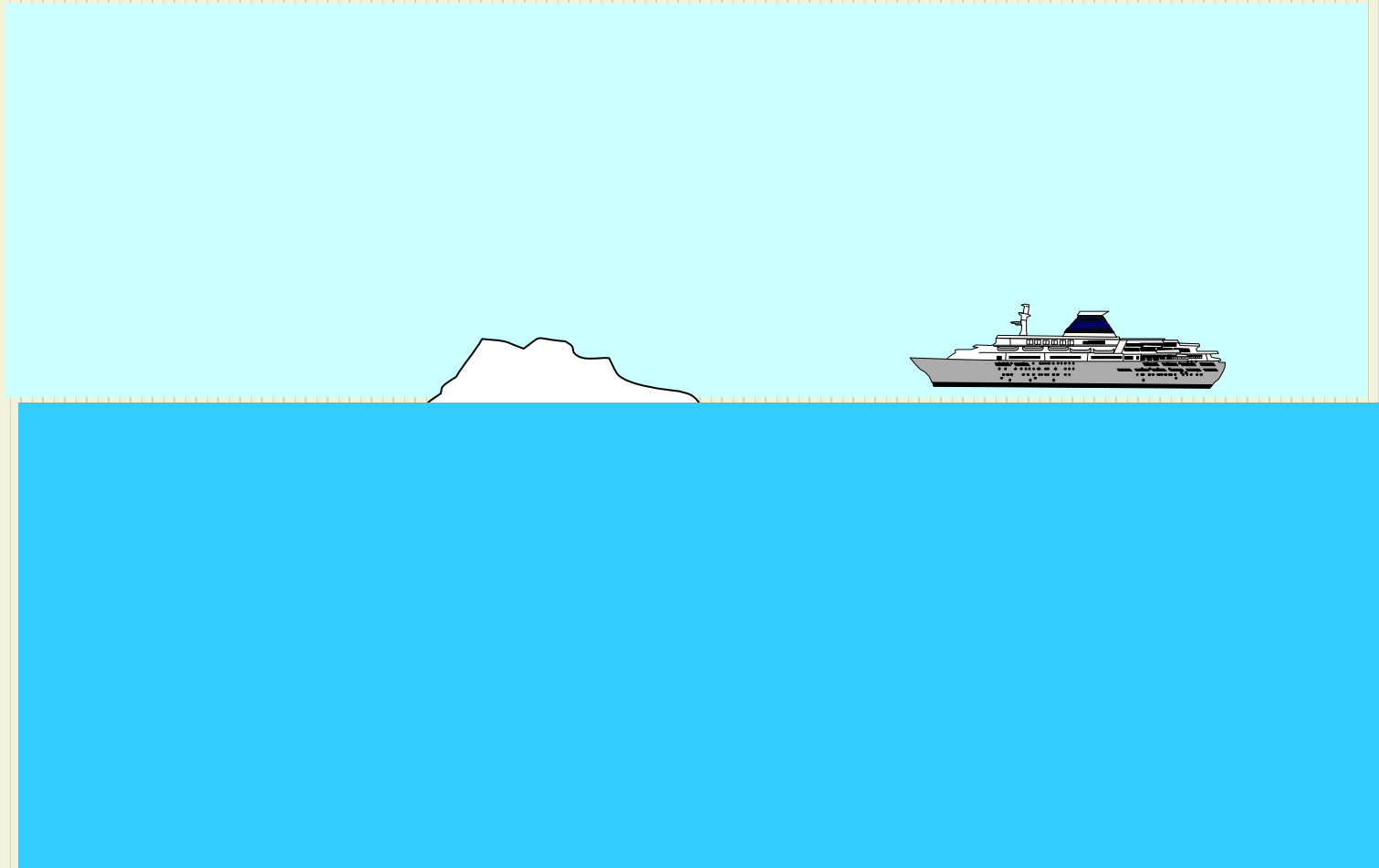
Η διεξαγωγή κλινικών μελετών αποτελεί τη βάση για τη διερεύνηση της **ασφάλειας** και της **αποτελεσματικότητας** των φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση.

Για το λόγο αυτό το νομοθετικό πλαίσιο που τις ορίζει πρέπει να είναι αυστηρό και κοινό σε όλα τα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, έτσι ώστε να διευκολύνεται η αξιολόγηση και να προασπίζεται η ασφάλεια των Ευρωπαίων πολιτών.

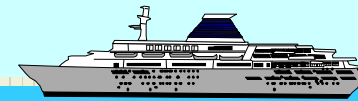


**ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΝΕΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ**

**Μετά το πέρας των κλινικών
μελετών για την έγκριση
της κυκλοφορίας φαρμάκου
γνωρίζουμε πολλά...**



**...αλλά υπάρχουν και άλλα που
πρέπει να διερευνηθούν**

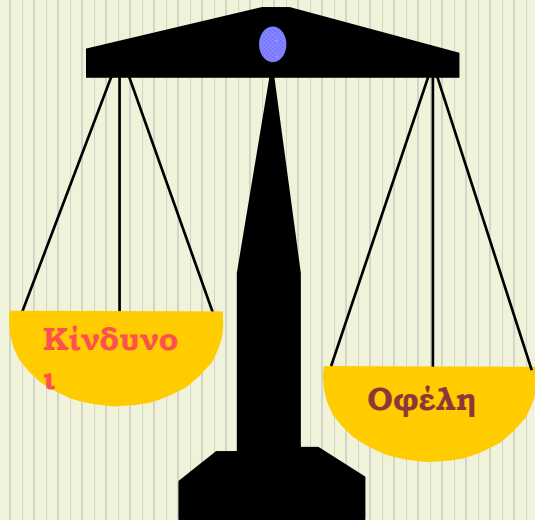


Όταν περάσει στην
κλινική πράξη..

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΗΣΗ

**ΕΙΝΑΙ Ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ
ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΩΝ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ**

Σκοπός της Φαρμακοεπαγρύπνησης



Να διασφαλίσει ότι για τα κυκλοφορούντα φάρμακα, τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων

- **Ασθενείς**
- **Επαγγελματίες Υγείας**
- **Φαρμακευτικές εταιρείες**
- **Οργανισμούς φαρμάκων**

ΕΧΕΙ ΣΑΝ ΣΤΟΧΟ

- Την ταυτοποίηση των νέων ανεπιθύμητων ενεργειών
- Την ασφαλή χρήση των φαρμάκων με την πρόληψη των Α.Ε
- Την ισχυροποίηση της ασφαλούς χρήσης των φαρμάκων στην κλινική πράξη (και στις κλινικές μελέτες)
- Να διασφαλίσει ότι ο συνταγογράφων και ο ασθενής έχουν όλη την απαραίτητη πληροφόρηση για την ασφαλή χρήση των φαρμάκων

ADR (ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ): ΕΪΝΑΙ ΟΡΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΤΙΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ.

SIDE-EFFECT (ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ) ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΔΟΘΕΙ ΣΑΝ ΟΡΟΣ ΠΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΕΙ ΚΑΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΟΔΗΓΗΣΕΙ ΣΕ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΌ ΜΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ Η ΜΗ ΟΡΘΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΤΆ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ. ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΔΟΘΕΙ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΟΡΟ 'ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ' ΔΙΟΤΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΟ ΛΑΘΟΣ ΚΑΤΆ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Α.Ε που δεν ανευρίσκονται σε κλινικές μελέτες πριν την κυκλοφορία του φαρμάκου:

Α.Ε με μακρά περίοδο λανθάνουσας κατάστασης

Α.Ε που εμφανίζονται μετά από μακρά έκθεση στο φάρμακο

Α.Ε λόγω μακράς συσσώρευσης

Α.Ε λόγω κακής χρήσης ή κατάχρησης του φαρμάκου

Α.Ε που μιμούνται συχνές παθήσεις

Άτομα συχνά αποκλείονται από τις Κλινικές μελέτες (μη πλήρης αντιπροσώπευση του πληθυσμού), όπως:

Νέοι

Ηλικιωμένοι

Γυναίκες με μικρά παιδιά

Έγκυες

Αρκετές εθνικές ομάδες

Άτομα με συνακόλουθες παθήσεις

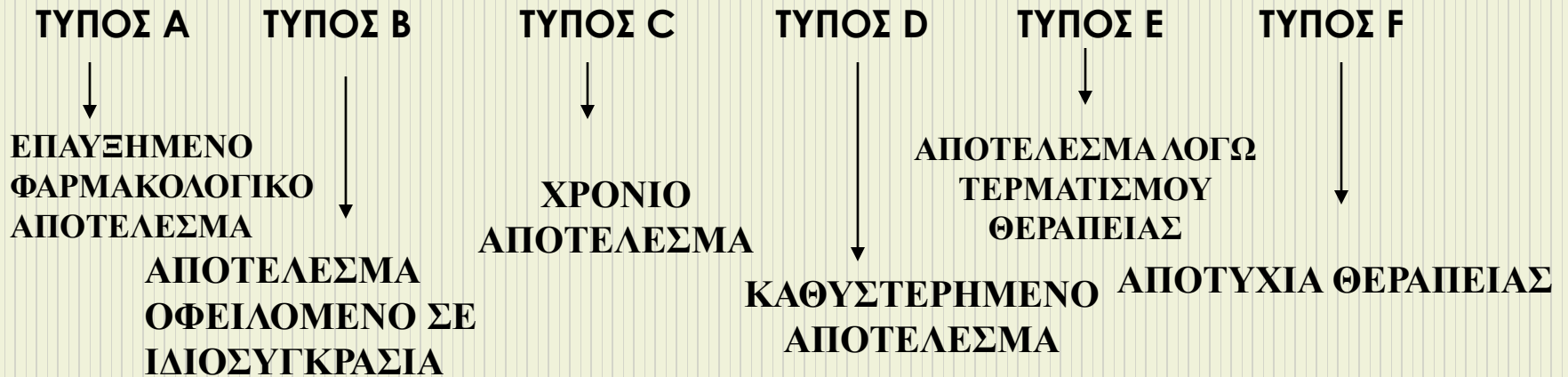
- καρδιοπάθεια
- νεφροπάθεια
- ηπατοπάθεια

Άτομα με εγκατεστημένη φαρμακευτική αγωγή

Ορισμοί με βάση τη Νομοθεσία:

- **Ανεπιθύμητη ενέργεια:** μια απόκριση σε ένα φάρμακο που είναι επιβλαβής και ακούσια.
- **Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια:** η ανεπιθύμητη ενέργεια που επιφέρει θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, απαιτεί νοσοκομειακή νοσηλεία ή παράταση νοσοκομειακής νοσηλείας, οδηγεί σε μόνιμη ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, ή εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία/διαμαρτία διαπλάσεως.
- **Μη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια:** η ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν είναι σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.
- **Μετεγκριτική μελέτη ασφαλείας:** οποιαδήποτε μελέτη σχετικά με ένα εγκεκριμένο φάρμακο, που διεξάγεται με σκοπό την ανίχνευση, το χαρακτηρισμό ή την ποσοτικοποίηση ενός κινδύνου ασφαλείας, την επιβεβαίωση του προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου ή τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων διαχείρισης του κινδύνου.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ADR



ΧΡΗΣΙΜΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑ ΟΡΩΝ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

- **ΟΦΕΛΟΣ:** ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΕΙ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΛΕΙΓΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΕΝΟΣ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ
- **ΚΙΝΔΥΝΟΣ :** ΕΙΝΑΙ Η ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΝΑ ΥΠΑΡΞΕΙ ΒΛΑΒΗ, ΚΑΙ ΣΥΝΗΘΩΣ ΕΚΦΡΑΖΕΤΑΙ ΣΑΝ % Η Ο ΛΟΓΟΣ ΤΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ
- **ΒΛΑΒΗ:** Η ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΗΣ ΒΛΑΒΗΣ. ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΓΧΕΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ RISK
- **EFFECTIVENESS:** ΕΙΝΑΙ ΟΡΟΣ ΠΟΥ ΕΚΦΡΑΖΕΙ ΤΗΝ ΕΚΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΈΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ (ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ, *όχι* ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ)
- **EFFICACY:** ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΣΑΝ ΟΡΟΣ ΠΟΥ ΕΚΦΡΑΖΕΙ ΤΗΝ ΕΚΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΈΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΙΔΑΝΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ (ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ)

ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ Α.Ε

Επίπεδο σοβαρότητας	Επιπέδο σοβαρότητας
1	Επιβεβλημένη η μη διαφοροποίηση στη θεραπευτική αγωγή με «ύποπτο» για ΑΕ φάρμακο.
2	Αλλαγή στη δοσολογία ή στη συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου, χωρίς την ύπαρξη αντιδότη ή θεραπευτικής αγωγής για τα συγκεκριμένα συμπτώματα.
3	Επιβεβλημένη αγωγή (πρόσθετη για την αντιμετώπιση των ΑΕ) ή διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου.
4	Υψηλότερο επίπεδο φροντίδας.
5	Πρόκληση μόνιμης βλάβης στον ασθενή ή σημαντικής αιμοδυναμικής αστάθειας.
6	Άμεσα ή έμμεσα έχουν ως αποτέλεσμα το θάνατο του ασθενούς.

- Το επίπεδο **1 ως 3** αφορούν **Α.Ε** με μικρό δείκτη σοβαρότητας, ενώ υψηλό δείκτη σοβαρότητας εμφανίζουν οι **Α.Ε** που κατηγοριοποιούνται στα επίπεδα **4 ως 6**.
- Ref. Pediatrics Vol. 118, (2), 2006

Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΣΤΗΝ **Ε.Ε**
ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ
Ε.Μ.Α Ο ΟΠΟΙΟΣ ΕΧΕΙ ΤΗΝ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΙΣ ΚΑΙ
ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΒΑΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΙΑ **Α.Ε.**
ΣΤΗΝ Ε.Ε. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΛΕΙΤΑΙ
EUDRAVIGILANCE ΚΑΙ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ
ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΙΑ Α.Ε. ΤΟΣΟ ΣΤΟΝ
ΑΝΘΡΩΠΟ ΟΣΟ ΚΑΙ ΣΤΑ ΖΩΑ.

ΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΟΝ ΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΗ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
(Βρυξέλλες 5-12-07)
ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ

- ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ ΚΩΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΧΡΗΣΗ
- ΣΤΙΣ ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΚΕΝΤΡΙΚΩΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
- ΣΤΙΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
- ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Η ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΟ ΘΕΜΑ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ INTERNATIONAL **Drug Monitoring Programme** ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΟ ΟΠΟΙΟ > ΑΠΟ 80 ΧΩΡΕΣ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΝΤΑΙ ΜΕΣΩ ΤΗΣ **WHO** ΚΑΙ ΑΝΑΦΕΡΟΥΝ Η ΕΝΗΜΕΡΩΝΟΝΤΑΙ ΓΙΑ **ADR** . Η Ε.Ε ΕΧΕΙ ΕΠΙΣΗΣ ΤΟ ΔΙΚΟ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

**Uppsala Monitoring
Centre**



ΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΕΣ ΧΩΡΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΝΟΥΝ ΤΟ ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ADR ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΤΗΝ UPPSALA ΚΑΙ ΟΙ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ADR ΚΑΤΑΧΩΡΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΗΣ WHO.

**International Society of
Pharmacovigilance**



Η **International Society of Pharmacovigilance** (ISoP) ΕΙΝΑΙ ΔΙΕΘΝΗΣ ΜΗ ΚΕΡΔΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΧΕΙ ΣΑΝ ΣΤΟΧΟ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΣΕ ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΗΣ ΧΩΡΕΣ

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη (Rottenkolber et. Al ,2011), διαπιστώθηκε ότι

- το άμεσο κόστος για τη θεραπεία μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ανέρχεται στα **2250 €** για κάθε ασθενή.
- Το συνολικό άμεσο κόστος υπολογίζεται στα **434** εκατομμύρια € το χρόνο.
- Από αυτά, το 20% των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορούν να προβλεφθούν και να εξοικονομηθούν **87** εκατομμύρια € το χρόνο.

Τι δείχνουν οι μελέτες...

- ▶ Η μελέτη έλαβε χώρα από **1-1-1995** ως τις **31-12-2004** στο Miller Children's Hospital, Long Beach, California.
- ▶ **Αποτελέσματα:**
- ▶ Καταγραφή **1087 Α.Ε**
- ▶ Οι περισσότερες **Α.Ε** προήλθαν από την χρήση αντιβιοτικών (ειδικότερα από πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και βανκομυκίνη) και ήταν συνήθως ήπιες.

Από ποιούς προήλθε αυτή η καταγραφή;

- ▶ Το **89%** των αναφορών των **Α.Ε** πραγματοποιήθηκε από **φαρμακοποιούς**, το 10% από νοσηλεύτες.

ΝΕΑ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

Με βάση την **Οδηγία 2001/83/ΕΚ** (Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου) του Συμβουλίου της 6ης Νοεμβρίου 2001 περί Κοινοτικού Κώδικα για τα Φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, άρθρα 101- 108) με βάση την οποία δημιουργήθηκε η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση και η ομάδα συντονισμού, θα πρέπει οι Επιτροπές αυτές να δίδουν εναρμονισμένες απαντήσεις σε ολόκληρη την Ένωση σχετικά με τα θέματα ασφάλειας των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση, με βάση τις συστάσεις της **Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης κινδύνου** η οποία αποτελεί νέα Επιτροπή με βάση τον νέο **Κανονισμό ΕΕ αριθμ. 1235/2010** του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 15^{ης} Δεκεμβρίου 2010.

Ο ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ 1235/2010

Αφορά στην φαρμακοεπαγρύπνηση για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης και τροποποιεί τον κανονισμό 726/2004 που αφορά στην χορήγηση αδειών και εποπτείες κυκλοφορίας φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης και του κανονισμού 1394/2007 για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών

Επίσης

Εκδόθηκε **Οδηγία (2010/84/ΕΕ)**, του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 15^{ης} Δεκεμβρίου 2010 για την τροποποίηση, όσον αφορά στην Φαρμακοεπαγρύπνηση, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ περί κοινοτικού κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση.

Απόσυρση Φαρμάκων (στις ΗΠΑ, από το 2000)

Φάρμακο	Έτος	Αιτία απόσυρσης
Lumiracoxib	2008	Ηπατοτοξικότητα
Aprotinin	2008	Νεφροτοξικότητα και καρδιοτοξικότητα
Tegaserod	2007	Ισχαιμικά επεισόδια
Ximelagatran	2006	Ηπατοτοξικότητα
Valdecoxib	2005	Δερματολογικές ανεπιθύμητα συμβάντα
Pemoline	2005	Ηπατοτοξικότητα
Rofecoxib	2004	Θρόμβωση
Levomethadyl	2003	Θανατηφόρες Αρρυθμίες
Rapacuronium	2001	Κίνδυνος για θανατηφόρο βρογχόσπασμο
Cerivastatin	2001	Ραβδομύωση
Trovafloxacin	2001	Ηπατοτοξικότητα
Amineptine	2000	Ηπατοτοξικότητα, Δερματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες.
Troglitazone	2000	Ηπατοτοξικότητα

- Για κάποια άλλα φάρμακα περιορίστηκε η χρήση του από κάποιες ομάδες ασθενών ή άλλαξαν οι ενδείξεις τους- Αλοσετρόνη (Alosetron)
- Μερικά φάρμακα αποσύρθηκαν και επανακυκλοφόρησαν μετά από κάποιες επιπλέον μελέτες και μετά την λήψη ειδικών μέτρων ασφάλειας – Natalizumab αποσύρθηκε το 2005 και επανακυκλοφόρησε το 2006

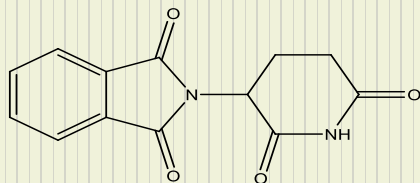
Μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2004, 20.000.000 ασθενείς είχαν λάβει το φάρμακο Ροφεκοξίμπη. Με μέσω όρο 100.000 ασθενών οι οποίοι ανέφεραν προβλήματα καρδιολογικά η εγκεφαλικά επεισόδια, το 20-30 % οδηγήθηκε στον θάνατο.

Η Ροφεκοξίμπη χαρακτηρίστηκε ως φάρμακο-καταστροφή στην ιστορία των Η.Π.Α , ίσως και ολόκληρου το κόσμου.

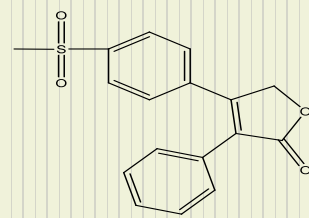
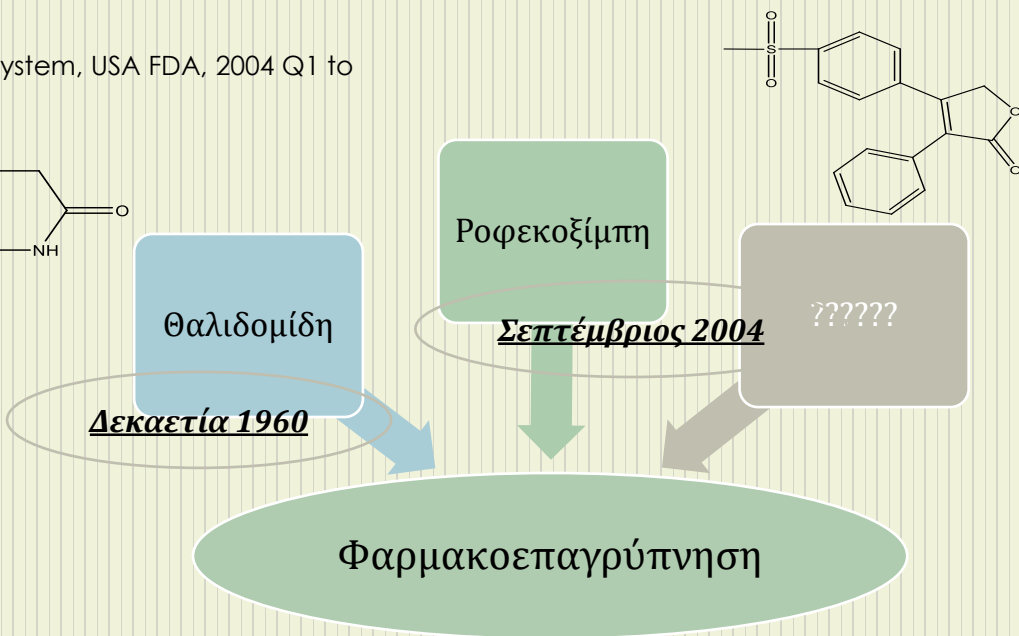
Οι τρεις COX-II αναστολείς Valdecoxib, Celecoxib, και Rofecoxib καλύπτουν το 8% στις αναφερόμενες Α.Ε στο σύστημα Adverse Event Reporting System (AERS)/ FDA .

Τα αποτελέσματα από την χρήση των παραπάνω COX-II αναστολέων αφορούσαν τουλάχιστον Νοσοκομειακή περίθαλψη.

Source: Adverse Event Reporting System, USA FDA, 2004 Q1 to 2006Q4.



Τα "παιδιά" της Θαλιδομίδης.



«Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΕΙΝΑΙ ΚΑΘΗΚΟΝ ΟΛΩΝ ΜΑΣ!»

Έμφραγμα του Μυοκαρδίου ως Ανεπιθύμητη Ενέργεια.

Κατηγοριοποίηση
με βάση την
ηλικία των
περιστατικών

Κατηγοριοποίηση
με βάση το φύλο

Δραστική Ουσία

Rofecoxib

Celecoxib

Valdecoxib

έμφραγμα του
μυοκαρδίου

17.519

1634

1047

Καταγεγραμμένοι
Θάνατοι

2850

385

305

0-20

1

0

0

21-40

71

8

5

41-60

666

66

56

61-80

983

104

64

81-100

185

24

14

Λοιπές
καταγραφές

944

183

166

Γυναίκες

1308

164

132

Άνδρες

1488

206

160

Καινοτόμες Θεραπείες

Κυτταροθεραπεία
Γονιδιακή Θεραπεία
Ανοσοθεραπεία



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/6865/2015
EMA/H/C/002450

Περίληψη EPAR για το κοινό

Holoclar

ex vivo διογκούμενα αυτόλογα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα κερατοειδούς που περιέχουν βλαστοκύτταρα

Το παρόν έγγραφο αποτελεί σύνοψη της Ευρωπαϊκής Δημόσιας Έκθεσης Αξιολόγησης (EPAR) του Holoclar. Επεξηγεί τον τρόπο με τον οποίο ο Οργανισμός αξιολόγησε το φάρμακο προτού εισηγηθεί τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και διατυπώσει συστάσεις σχετικά με τους όρους χρήσης. Δεν αποσκοπεί στην παροχή πρακτικών συμβουλών για τον τρόπο χρήσης του Holoclar.

Για πρακτικές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Holoclar, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν το φύλλο οδηγιών χρήσης που συνοδεύει το φάρμακο ή να επικοινωνούν με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

Therapeutic Indication

Treatment of adult patients with moderate to severe limbal stem cell deficiency (defined by the presence of superficial corneal neovascularisation in at least two corneal quadrants, with central corneal involvement, and severely impaired visual acuity), unilateral or bilateral, due to physical or chemical ocular burns. A minimum of 1-2 mm² of undamaged limbus is required for biopsy.

What is Holoclar and what is it used for?

Holoclar is a stem-cell treatment used in the eye to replace damaged cells on surface (epithelium) of the cornea, the transparent layer in front of the eye covering the iris (the coloured part).

It is used in adult patients with moderate to severe limbal stem-cell deficiency caused by burns, including chemical burns, to the eyes. Patients with this condition do not have enough limbal stem cells which normally act as a regeneration system, replenishing the outer corneal cells when they get damaged and when they age.

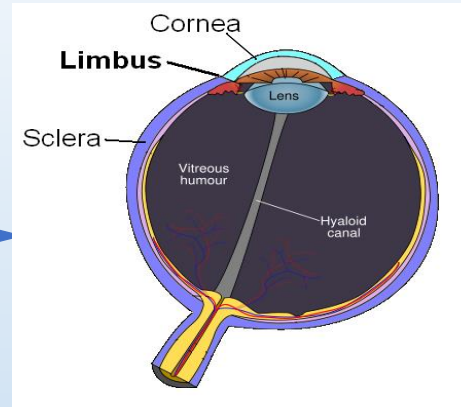
Holoclar is a type of advanced therapy product called a 'tissue engineered product'. It consists of cells taken from the patient's limbus (at the edge of the cornea.. άκρη του κερατοειδούς χιτώνα) and then grown in a laboratory so that they can be used to repair the damaged corneal surface.

Because the number of patients with limbal stem-cell deficiency due to burns to the eyes is low, the disease is considered 'rare', and Holoclar was designated an 'orphan medicine' (a medicine used in rare diseases) on 7 November 2008.

HOLOCLAR

Tissue Engineering

- EMA/6865/2015
- *ex vivo* διογκούμενα αυτόλογα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα κερατοειδούς που περιέχουν βλαστοκύτταρα
 - stem cell-based therapy
 - αντικατάσταση κατεστραμμένων κελιών κερατοειδούς
 - μέτρια έως σοβαρή βλαστοκυτταρική ανεπάρκεια του σκληροκερατοειδούς ορίου
 - γήρανση ή έγκαυμα (...χημικό)

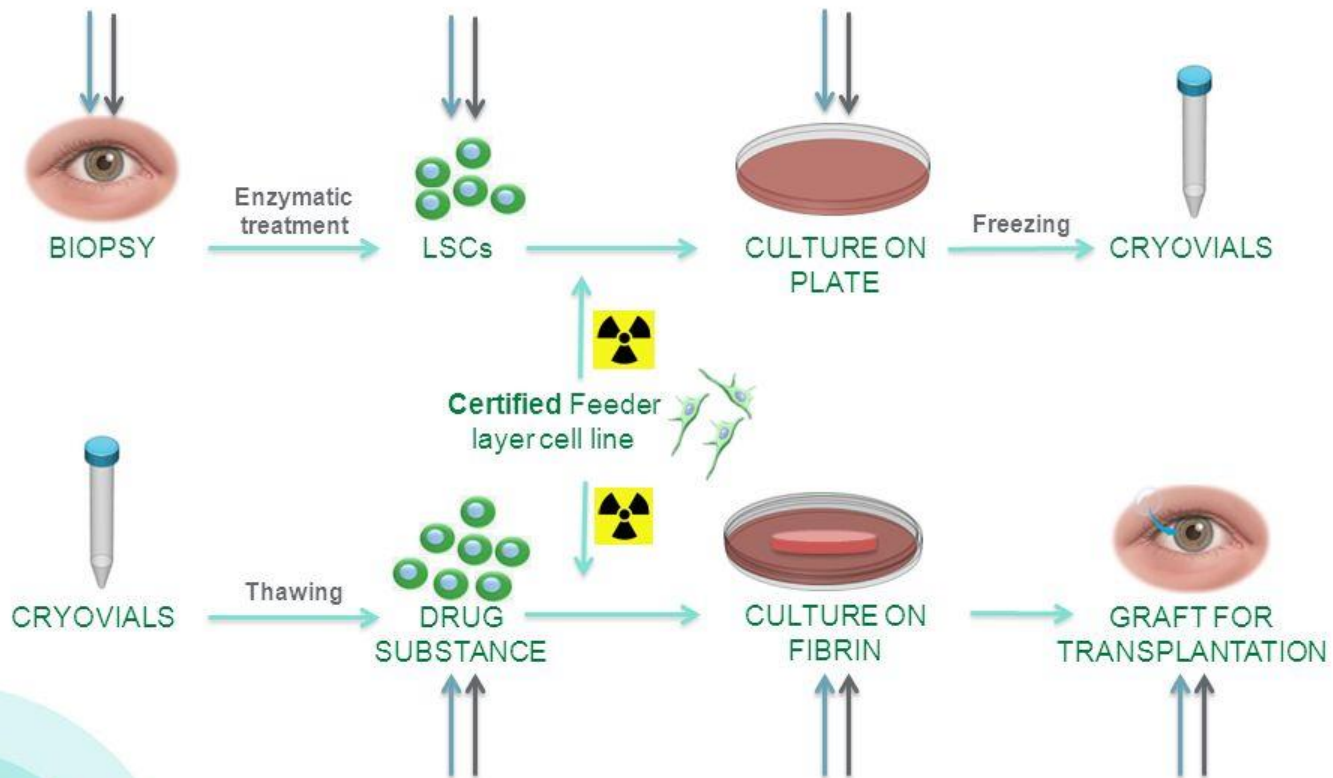


Regenerative Medicine

...Orphan Medicine/Drug...



Holoclar[®] Manufacturing Process



MONITORED BY >30 INTERNAL PROCESS CONTROLS,
PATIENT-SPECIFIC

HOLOCLAR

- Τρόπος Χρήσης?
- Μηχανισμός Δράσης?
- Οφέλη/Κίνδυνοι (Cost-Benefit Ratio)?
- Έγκριση?
- Μέτρα Ασφαλείας?



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

The first and only EMA-approved stem cell-based medicinal product



HOLOCLAR



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/449620/2017 EMEA/H/C/002736

Περίληψη EPAR για το κοινό

Spherox

σφαιρίδια ανθρώπινων, αυτόλογων, σχετιζόμενων με τη θεμέλια ουσία χονδροκυττάρων

Το παρόν έγγραφο αποτελεί σύνοψη της Ευρωπαϊκής Δημόσιας Έκθεσης Αξιολόγησης (EPAR) του Spherox. Επεξηγεί τον τρόπο με τον οποίο ο Οργανισμός αξιολόγησε το φάρμακο προτού εισηγηθεί τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και διατυπώσει συστάσεις σχετικά με τους όρους χρήσης του. Δεν αποσκοπεί στην παροχή πρακτικών συμβουλών για τον τρόπο χρήσης του Spherox.

Για πρακτικές πληροφορίες σχετικά με τη λήψη του Spherox, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται το φύλλο οδηγιών χρήσης ή να επικοινωνούν με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

SPHEROX

• EMA/449620/2017

Tissue Engineering

...ων, αυτόλογων, σχετιζόμενων με τη θεμέλια
...ων
...ση χόνδρινων ελλειμμάτων

- άρθρωση του γονάτου
- ενήλικες που εκδηλώνουν
- περιέχει κίτρινους σφαιρίδια
- επανόρθωση, επιτάχυνση κατασπαση ιστών
- σφαιρίδια (σφαιρικά συσσωματώματα) χονδροκυττάρων

Regenerative Medicine

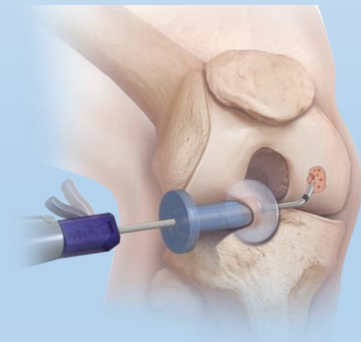


SPHEROX

- Τρόπος Χρήσης?
- Μηχανισμός Δράσης?
- Οφέλη/Κίνδυνοι (Cost-Benefit Ratio)?
- Έγκριση?
- Μέτρα Ασφαλείας?



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/H/C/003854

Περίληψη EPAR για το κοινό

Strimvelis is the first ex-vivo stem cell gene therapy to treat patients with a very rare disease called ADA-SCID (Severe Combined Immunodeficiency due to Adenosine Deaminase deficiency), a rare disorder caused by the absence of an essential protein called adenosine deaminase (ADA), which is required for the production of lymphocytes. Children born with ADA-SCID do not develop a healthy immune system so cannot fight off everyday infections, which results in severe and life-threatening illness. Without prompt treatment, the disorder often proves fatal within the child's first year of life. ADA-SCID is estimated to occur in approximately 15 patients per year in Europe.

Strimvelis

Κυτταρικό κλάσμα εμπλουτισμένο με αυτόλογα CD34+ κύτταρα, που περιέχει CD34+ κύτταρα διαμολυσμένα με ρετροϊκό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί την ανθρώπινη αλληλουχία cDNA ADA

Το παρόν έγγραφο αποτελεί σύνοψη της Ευρωπαϊκής Δημόσιας Έκθεσης Αξιολόγησης (EPAR) του Strimvelis. Επεξηγεί τον τρόπο με τον οποίο ο Οργανισμός αξιολόγησε το φάρμακο προτού εισηγηθεί τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και διατυπώσει συστάσεις σχετικά με τους όρους χρήσης. Δεν αποσκοπεί στην παροχή πρακτικών συμβουλών για τον τρόπο χρήσης του Strimvelis.

Για πρακτικές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Strimvelis, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται το φύλλο οδηγιών χρήσης που συνοδεύει το φάρμακο ή να επικοινωνούν με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

STRIMVELIS

Gene Therapy



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

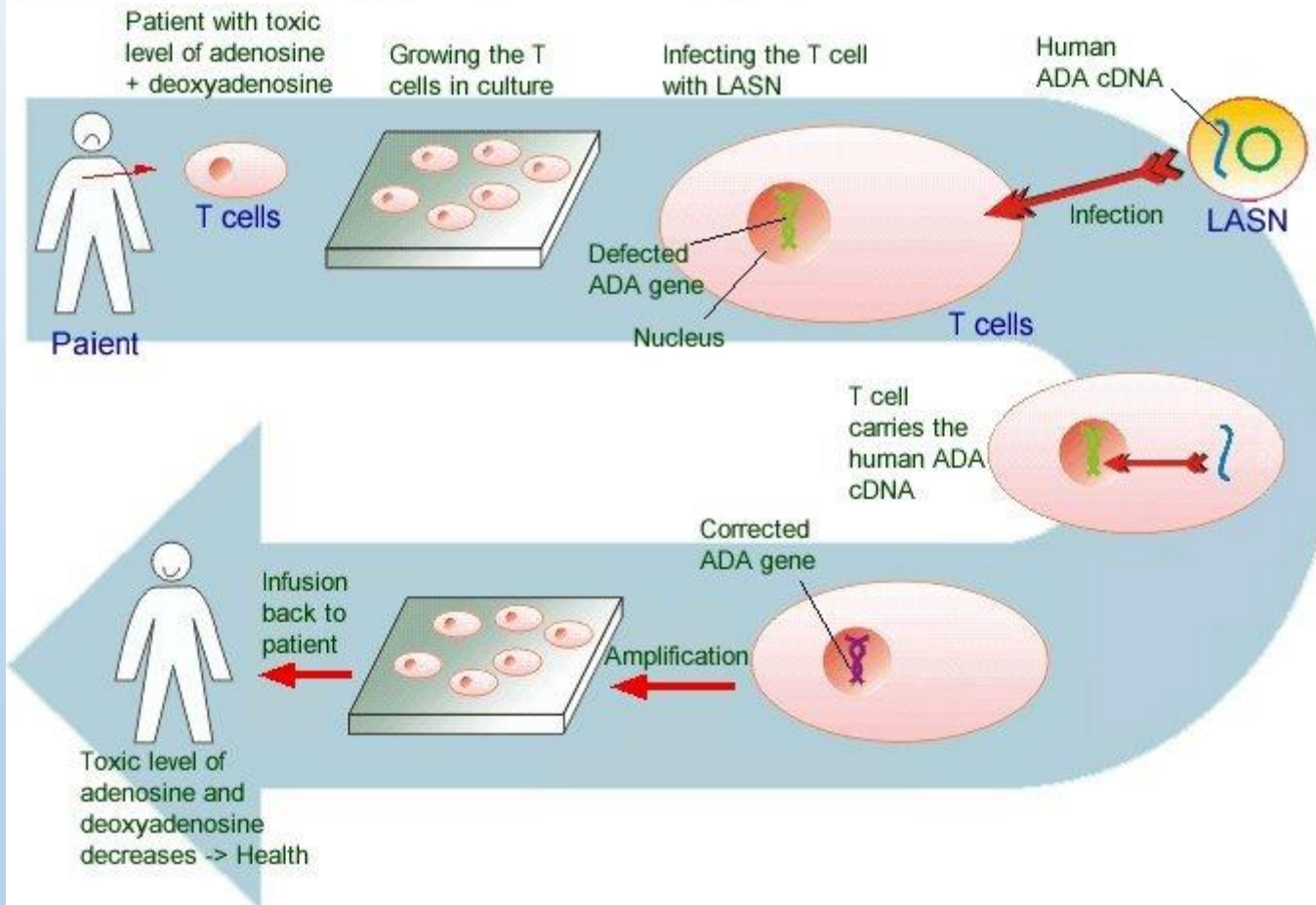
- EMA/CHMP/249031/2016
- Κυτταρικό κλάσμα εμπλουτισμένο με αυτόλογα CD34+ κύτταρα, που περιέχει CD34+ κύτταρα διαμολυσμένα με ρετροϊικό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί την ανθρώπινη αλληλουχία cDNA ADA
 - αντιμετώπιση της σοβαρής συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας λόγω ανεπάρκειας της απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA-SCID)
 - ADA είναι ουσιώδους σημασίας για τη διατήρηση των υγιών λεμφοκυττάρων
 - σπανίως επιβιώνουν για περισσότερα από 2 έτη
 - σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών
 - κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών του ίδιου του ασθενούς

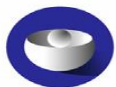
Autologous Cells

...Orphan Medicine/Drug...



Gene Therapy for ADA-SCID





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

STRIMVELIS

- Τρόπος Χρήσης?
- Μηχανισμός Δράσης?
- Οφέλη/Κίνδυνοι (Cost-Benefit Ratio)?
- Έγκριση?
- Μέτρα Ασφαλείας?

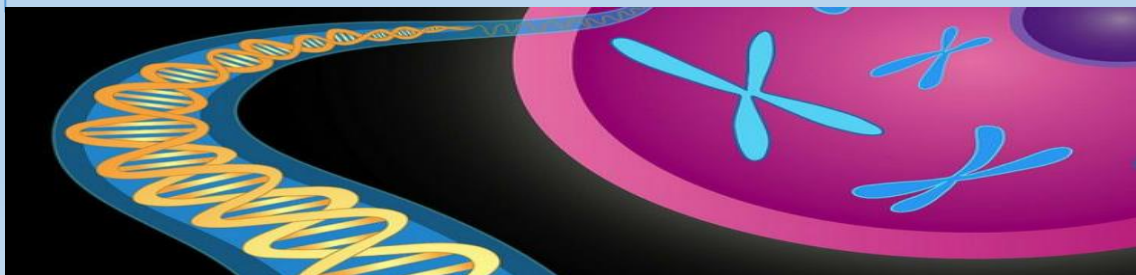
Treatment

The treatment is personalized for each patient; hematopoietic stem cell (HSCs) are extracted from the patient and purified so that only CD34-expressing cells remain. Those cells are cultured with cytokines and growth factors and then transduced with a gammaretrovirus containing the human adenosine deaminase gene and then reinfused into the patient. These cells take root in the person's bone marrow, replicating and creating cells that mature and create normally functioning adenosine deaminase protein, resolving the problem. As of April 2016, the transduced cells had a shelf life of about six hours.

Prior to extraction, the patient is treated with granulocyte colony-stimulating factor in order to increase the number of stem cells and improve the harvest; after that but prior to reinfusion, the patient is treated with busulfan or melphalan to kill as many of the person's existing HSCs to increase the chances of the new cells' survival.

Side effects

The most common side effects in clinical trials were pyrexia, increased liver enzyme levels, anemia, neutropenia, hemolytic anaemia, aplastic anaemia and thrombocytopenia.



GLYBERA

- EMA/670094/2015
- τιταρβοϊός φέρωνας αλιπογονιδίου

Gene Therapy

- σπάνια αυτοσωμια παγκρεατίτιδας
- αυστηρή δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά οξέα
- ασθενείς διαγνωσθέντες κατόπιν κατάλληλων γενετικών εξετάσεων
- εμφανίζουν ανιχνεύσιμα επίπεδα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης

...Orphan Medicine/Drug...



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



HERCEPTIN



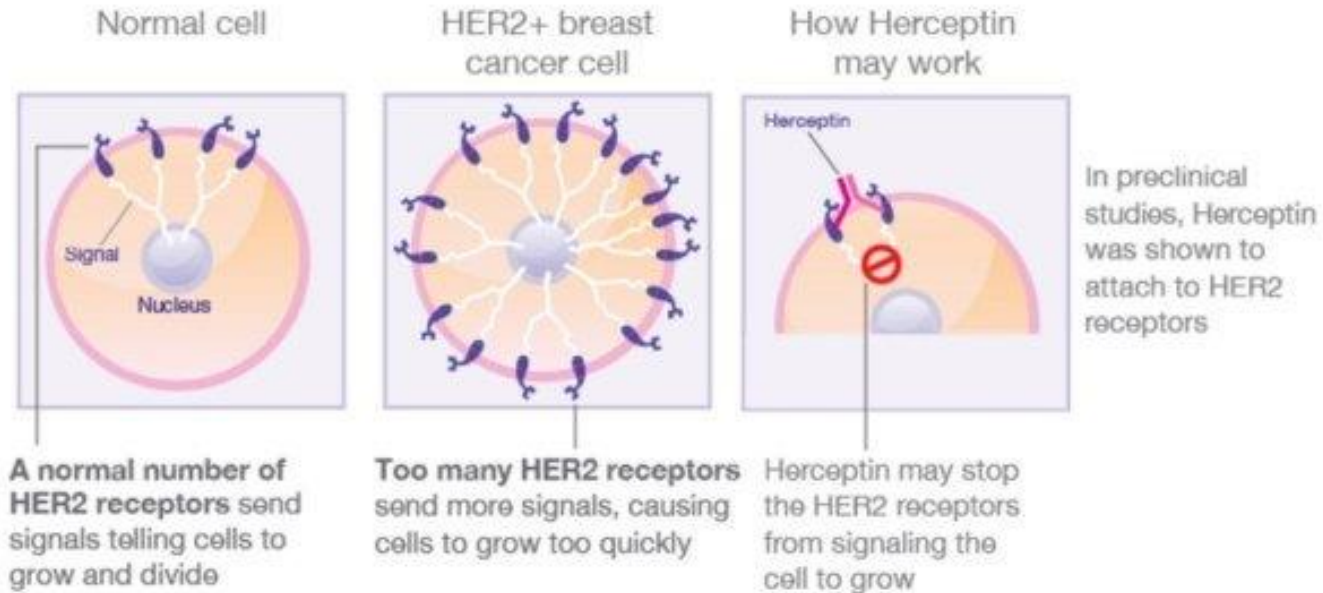
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
MEDICINES HEALTH

Targeted Immunotherapy

- EMA/981900/2011
- τραστουζουμάμπη
 - κόνις για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ενστάλαξη)
 - διάλυμα για υποδόρια ένεση
 - θεραπεία μορφών καρκίνου
 - ❖ πρώιμο καρκίνο του μαστού
 - ❖ μεταστατικό καρκίνο του μαστού
 - ❖ μεταστατικό γαστρικό καρκίνο
 - όταν έχει αποδειχτεί ότι ο καρκίνος εμφανίζει «υπερέκφραση της HER2»
 - 1/4 καρκίνων του μαστού + 1/5 γαστρικών καρκίνων

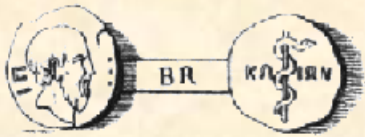


Herceptin is targeted therapy for HER2+ breast cancer



Targeted therapy is a type of medicine that is designed to attack specific cancer cells and can affect normal cells. Normal cells also have HER2 (just not as much), so HER2-targeted therapies can also affect normal cells and can cause side effects, including serious side effects.

"ωφελέειν, εἰ μὴ βλάπτειν"



'benefit and do not harm'

Ασφάλεια Βιοτεχνολογικών φαρμάκων και η αποτύπωση των νέων τεχνολογιών υγείας στην Ευρώπη.

Καινοτόμα Φαρμακευτικά Προϊόντα:

- Η πρώτη επιστημονική ημερίδα για τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα πραγματοποιήθηκε στο Λονδίνο στις 3 Απριλίου 2009 και διοργανώθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. (EMA) Η ημερομηνία αυτή αποτελεί ορόσημο και σηματοδοτεί την νέα κατεύθυνση για τη θεραπευτική προσέγγιση των νόσων, τον προσανατολισμό της οποίας καθορίζουν οι νέοι τομείς της σύγχρονης έρευνας και της τεχνολογίας.
- Η νέα επιστημονική πρόοδος στην κυτταρική και μοριακή βιοτεχνολογία οδήγησε στην ανάπτυξη προηγμένων θεραπειών, όπως η γονιδιακή θεραπεία, η σωματοκυτταρική θεραπεία και η μηχανική των ιστών.
- Αυτός ο πρωτοεμφανιζόμενος τομέας της βιοϊατρικής προσφέρει νέες ευκαιρίες για τη θεραπεία ασθενειών και δυσλειτουργιών του ανθρώπινου σώματος.

Τι είναι η βιοτεχνολογία;

- Βιοτεχνολογία χαρακτηρίζεται η τεχνολογία των βιολογικών διεργασιών με χρήση οργανισμών, για την κατασκευή ή παραγωγή χρήσιμων ή εμπορικά αξιοποιήσιμων ουσιών, καθώς και για την παροχή υπηρεσιών προς όφελος του ανθρώπου.
- Η βιοτεχνολογία στηρίζεται κυρίως σε τεχνικές καλλιέργειας και ανάπτυξης των μικροοργανισμών και σε τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA.
- Ο όρος **βιοτεχνολογία** χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Ούγγρο Kark Ereky το 1919, για να περιγράψει τη «διαδικασία παραγωγής προϊόντων από ακατέργαστα υλικά με τη βοήθεια ζωντανών οργανισμών».

Η βιοτεχνολογία αναφέρεται και στους όρους



Biological
engineering



Biological system
engineering

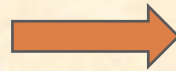


Biomedical
engineering

και εξαρτάται από την χρήση και την εφαρμογή των προϊόντων της βιοτεχνολογίας

Σε τι χρησιμοποιούμε την βιοτεχνολογία:

- πλήθος εφαρμογών στις επιστήμες υγείας
- στην προστασία του περιβάλλοντος
- στη γεωργία, στην κτηνοτροφία και στη βιομηχανία.



- Αντικατάσταση ιστών
- τραύματα της σπονδυλικής στήλης,
- εγκαύματα και καρδιακές παθήσεις
- κακοήθεις νόσοι- καρκίνος
- λειτουργία οργάνων - αποκατάσταση
- μυελό των οστών - μεταμοσχεύσεις



Ειδικότερα τα βλαστοκύτταρα

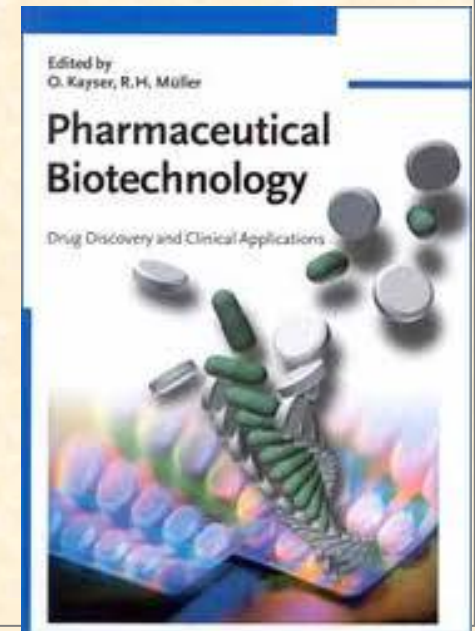


- είναι χρήσιμα στην Αναγεννητική Ιατρική
- μπορούν να θεραπεύσουν τα οστά από βλάβες είτε λόγω ηλικίας είτε λόγω ατυχημάτων
- αναγέννηση και δημιουργία νέων οστών και δοντιών
- η θεραπεία των νόσων
- αποκατάσταση κατεστραμμένου καρδιακού ιστού και του νωτιαίου μυελού
- αναγέννηση εγκεφαλικών κυττάρων



ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Βιοτεχνολογικά φάρμακα: Φάρμακα των οποίων η δραστική ουσία είναι βιοτεχνολογικό προϊόν, που παρασκευάζεται ή προκύπτει από έναν ζωντανό οργανισμό κυρίως με την χρήση της τεχνικής του ανασυνδυασμένου (recombinant) DNA και άλλων βιοτεχνολογικών μέσων (γενετική μηχανική)
- Υποκαθιστούν ή συμπληρώνουν μια φυσική πρωτεΐνη που παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό
- > 400 σκευάσματα σε κλινική χρήση:
 - ❑ Ορμόνες (Αυξητική ορμόνη, σωματοστατίνη)
 - ❑ Παράγοντες πήξης (ηπαρίνες, αντιθρομβίνη)
 - ❑ Αιμοποιητικοί και αυξητικοί παράγοντες (EPO, G-CSF)
 - ❑ mAbs (anti-TNFs, rituximab, herceptin)
 - ❑ Εμβόλια, ιντερφερόνες, ιντερλευκίνες



Pharmaceuticals vs. Biopharmaceuticals (1):

Pharmaceuticals

Biologics

Size (MW)

Small (<1000)

Large (>10,000)

Source

Chemical synthesis

Cultures of living cells

Form

Generally oral solids

Often injected or infused

Dispensed by

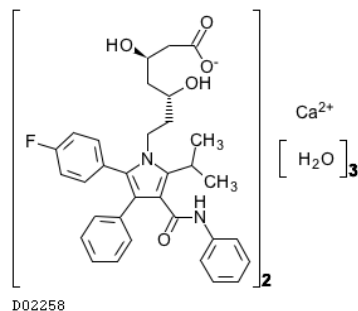
Usually retail pharmacies

Often by doctors or hospitals

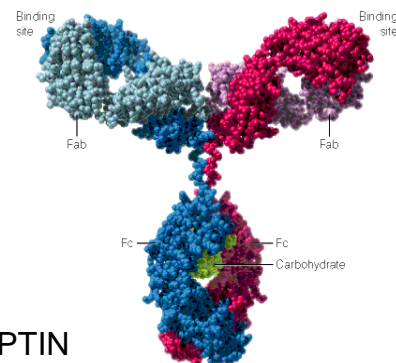
Lipitor (anti-cholesterol)

Herceptin (breast cancer)

Example



LIPITOR
MW = 558.64



HERCEPTIN
MW =
185,000

Pharmaceuticals vs. Biopharmaceuticals (2):

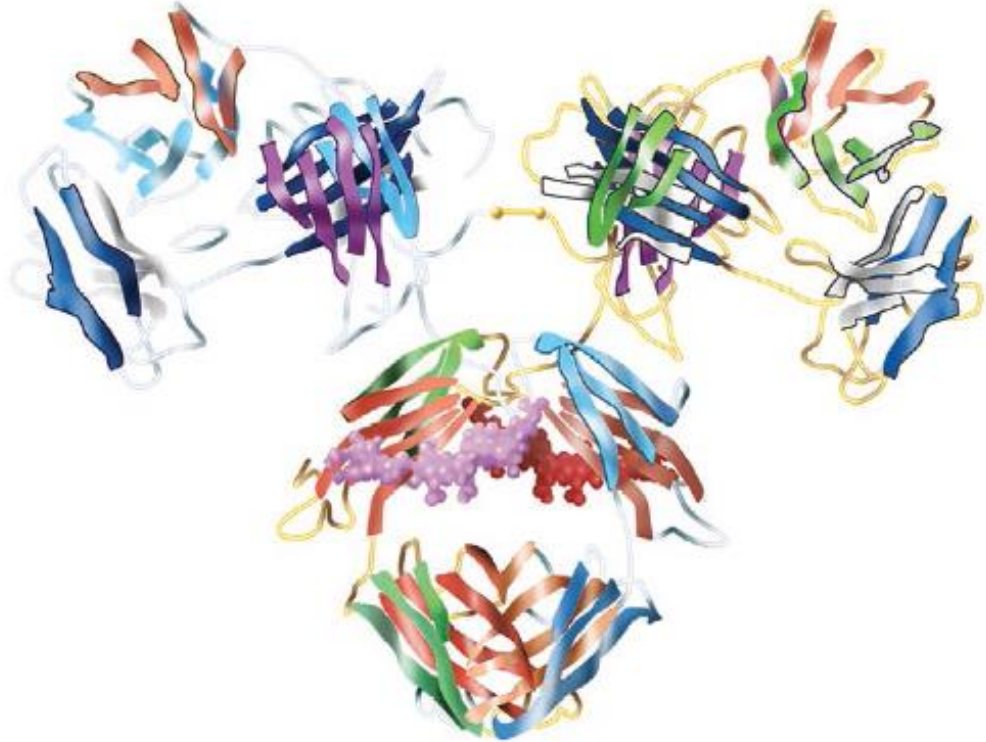
Acetylsalicylic acid
Small molecule

21 atoms



IgG1 antibody
Biologic medicine

> 20,000 atoms



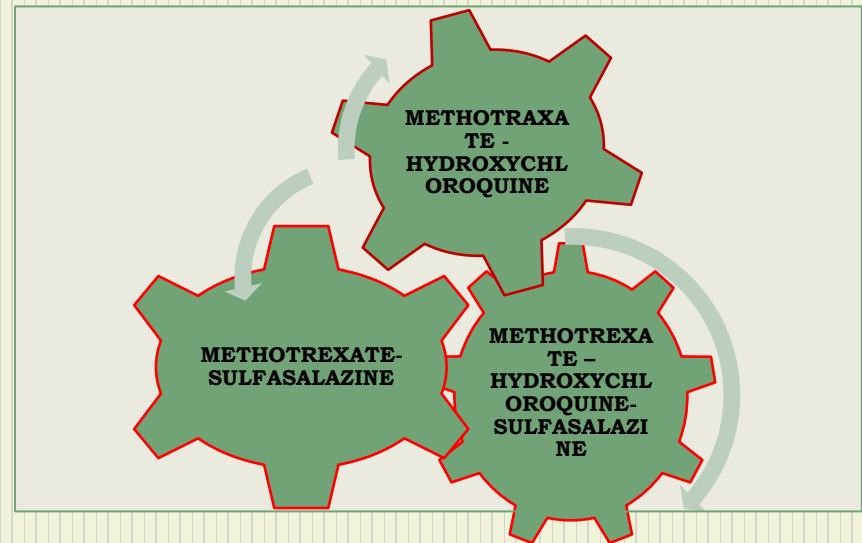
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ Ρ.Α



DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (DMARDs)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΗΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ ΤΩΝ DMARDs

***AZATHIOPRINE, CICLOSPORINE A,D
PENICILLAMINE
GOLD SALTS, HYDROXYCHLOROQUINE,
LEFLUNOMIDE
MTX, MINOCYCLINE, SULFASAZINE,
CYCLOPHOSPHAMIDE***



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ Ρ.Α *συνεχεια,*

Αντιμετώπιση: βιολογικοί παράγοντες (μονοκλωνικά αντισώματα που μπλοκάρουν τον TNF ή τον υποδοχέα IL-6)

- Τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα σαν στόχοι στη **Ρ.Α**:
 - ✓ TNF-α (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol)
 - ✓ IL-1 receptor (Anakinra)
 - ✓ T-cell costimulation (Abatacept)
 - ✓ CD20+ B cells (Rituximab)
 - ✓ IL-6 receptor (Tocilizumab)σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ ή *per os* γλυκοκορτικοειδή

**ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ
ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ
ΣΠΑΝΙΕΣ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ
ΝΟΣΟΥΣ**

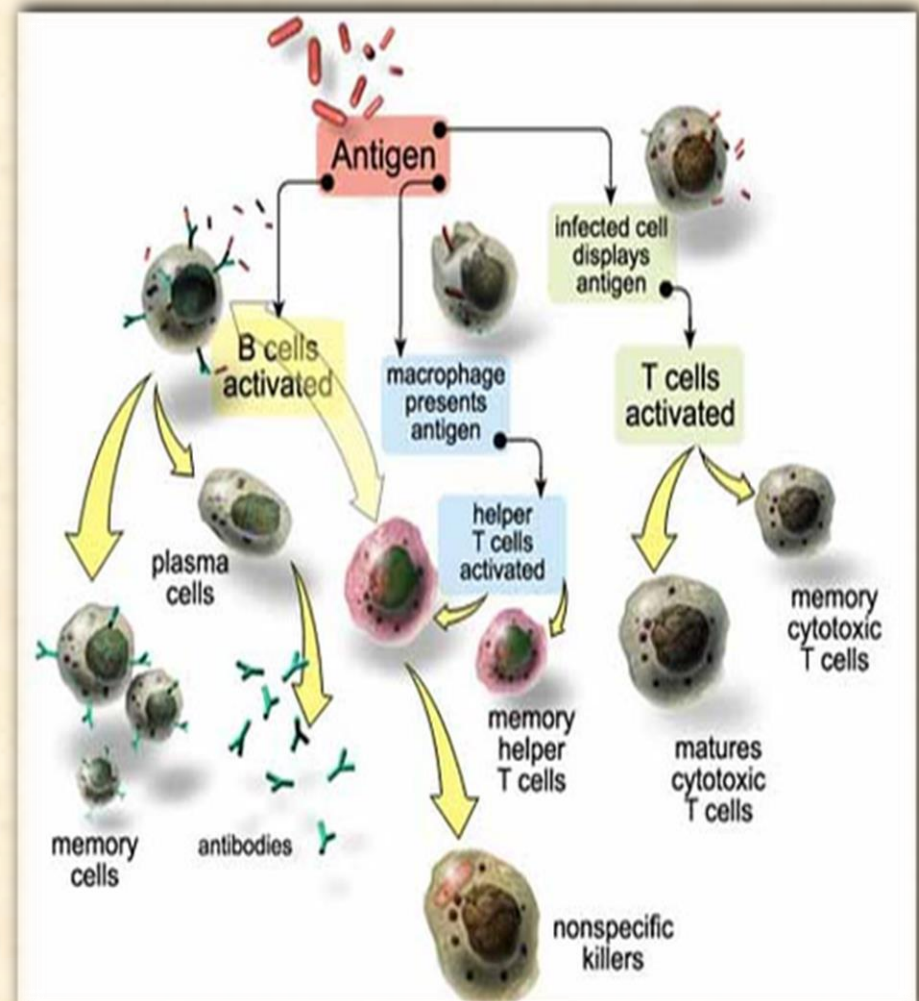
**Schnitzler
syndrome**



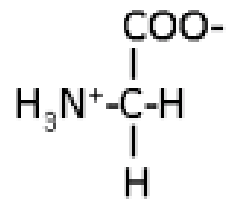
Νανοτεχνολογία + Βιοτεχνολογία
Έλεγχος του βιοχημικού καταράκτη
μέσω των κασπασών για την διακοπή
παραγωγής IL-1β

Ανοσογονικότητα: ασφάλεια βιοτεχνολογικών φαρμάκων

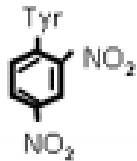
- Ανοσογονικότητα είναι η δυνατότητα πρόκλησης ανοσολογικής αντίδρασης
- Τα βιοτεχνολογικά φάρμακα ομοιάζουν αρκετά με ενδογενείς πρωτεΐνες
- Το ανθρώπινο ανοσολογικό σύστημα είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην αναγνώριση των διαφορών ανάμεσα στις εξωγενείς και ενδογενείς πρωτεΐνες
- Οι διαφορές μπορεί να προκαλέσουν ανοσολογικές αντιδράσεις (συνήθως ακίνδυνες, ενίοτε όμως σοβαρές)



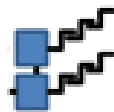
Immunogenicity



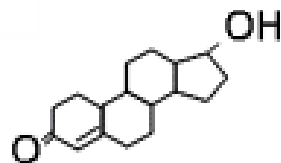
Amino acids



Haptens



Lipids



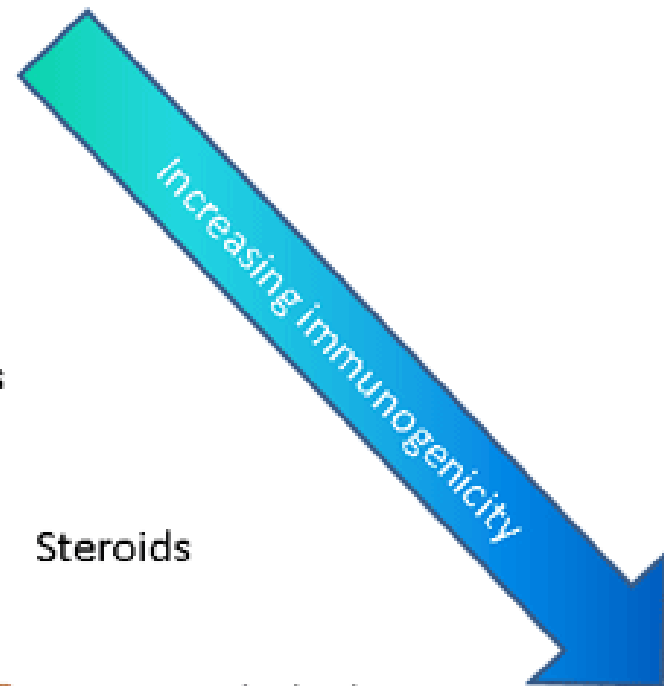
Steroids



Carbohydrates

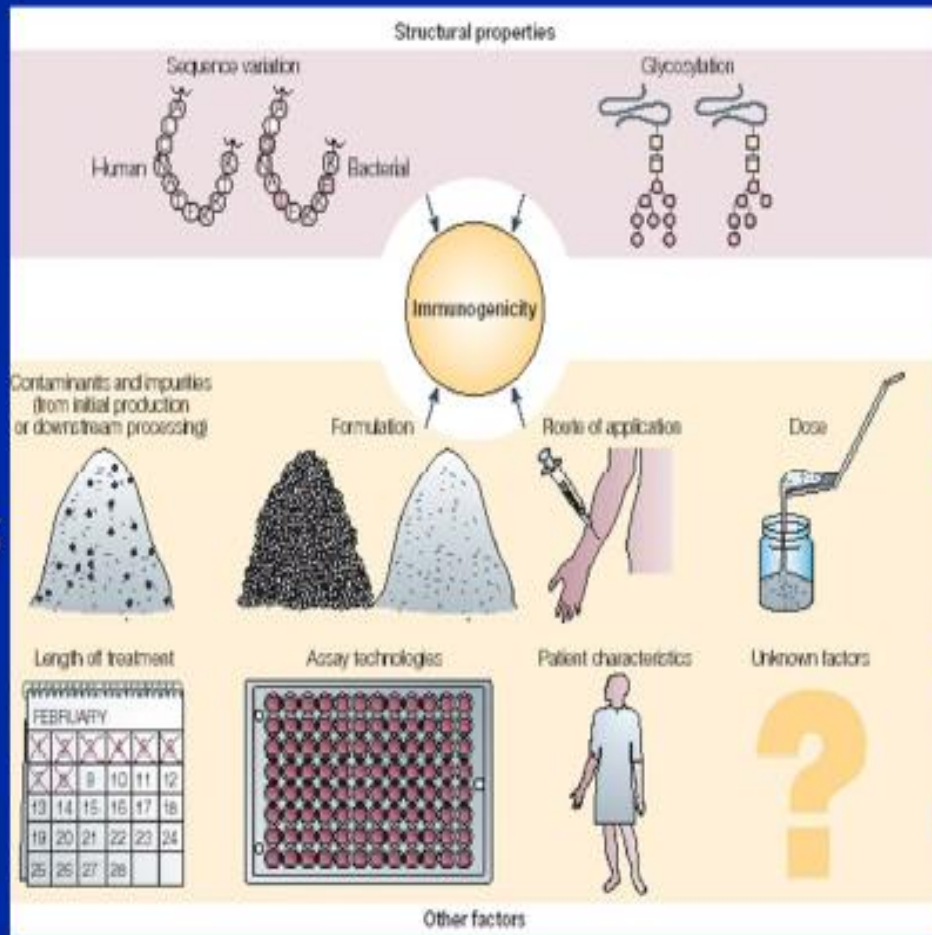


Proteins



- Πολλοί παράγοντες συντελούν στην ανάπτυξη ανοσογονικότητας

Δομικές
ιδιότητες



Ιδιότητες
του προϊόντος

Χρονική
διάρκεια
θεραπείας

Οδός & συχνότητα
χορήγησης

Χαρακτηριστικά
Ασθενή (γονότυπος)

Άγνωστοι παράγοντες

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

- Η αυξανόμενη διαθεσιμότητα στην αγορά θεραπευτικών βιολογικών προϊόντων (δηλ. βιοτεχνολογικών φαρμάκων) όπως πρωτεϊνών, πεπτιδίων και αντισωμάτων, προσφέρει ένα σημαντικό όπλο στην αντιμετώπιση των νόσων ενώ η οδός χορήγησης τους αποτελεί σημαντικό τομέα έρευνας τόσο για τα Ακαδημαϊκά Ιδρύματα όσο και για την Φαρμακευτική Βιομηχανία. Σημαντικό πρόβλημα αποτελεί η απο του στόματος χορήγηση τους, μια και τα θεραπευτικά αυτά προϊόντα δύσκολα διαπερνούν την επιφάνεια της στοματικής κοιλότητας και γενικά τις βιολογικές μεμβράνες. Η ευαισθησία της δομής τους και κυρίως της διαμόρφωσης τους, οδηγεί σε διασπάσεις των πεπτιδικών δεσμών, πρωτεόλυση, οξείδωση κ.α **με αποτέλεσμα την συσσωμάτωση, καθίζηση και την πρόκληση ανοσοαπόκρισης.** Τα παραπάνω προβλήματα σηματοδοτούν την ευαισθησία των μακρομορίων αυτών σε σχέση με τα συμβατικά βιοδραστικά μόρια και απαιτούν **ιδιαίτερη μεταχείριση και επιλογή της οδού χορήγησής τους, λαμβάνοντας υπ' όψιν και την ταχεία κάθαρση τους απο το ήπαρ με αποτέλεσμα να απαιτείται απόλυτα ελεγχόμενη δοσολογία.**

ΠΙΝΑΚΕΣ ΜΕ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Φάσεις ανάπτυξης από του στόματος (oral) χορηγουμένων βιολογικών θεραπευτικών προϊόντων τα οποία βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές

Εταιρεία	Προϊόν	Φάση ανάπτυξης
Emisphere Technologies	Salmon calcitonin	Κλινική Φάση III
Emisphere Technologies/NovoNordisk	GLP-1 (Glucagon-like peptide)	Κλινική Φάση I
Emisphere Technologies/NovoNordisk	Insulin	
Biocon	IN-105 (Insulin conjugate)	Κλινική Φάση III (Ινδία) Κλινική Φάση I (Η.Π.Α)
Fosse Bio-Engineering Development Ltd	Insulin	Κλινική Φάση III
Generex	ORAL-LYN™ (buccal insulin spray)	Εγκεκριμένο προϊόν για πώληση στην αγορά σε πολλές χώρες. Πειραματικό προϊόν σε Η.Π.Α

Εισπνεόμενες (inhaled) φαρμακοτεχνολογικές μορφές ινσουλίνης

Εταιρεία	Προϊόν	Φάση ανάπτυξης
Pfizer	EXUBERA ^R	Απόσυρση λόγω χαμηλών πωλήσεων
Novo Nordisk	AERx ^R	Διακοπή σε Κλινική Φάση III
Eli Lilly and Company & Alkermes Inc.	AIR ^R Insulin	Ολοκληρώνεται η Κλινική Φάση III
MannKind Corporation	Technospere ^R Insulin System	Κλινική Φάση III σε Η.Π.Α, Λατινική Αμερική και Ευρώπη
Baxter	Recombinant human insulin inhalation powder (RHIP)based on Baxter's proprietary PROMAXX formulation technology	Κλινική Φάση I
Ventura & MicroDose Technologies Inc.	QDose insulin	Ενθαρυντικά αποτελέσματα εισπνεόμενης ινσουλίνης πρόκειται να ανακοινωθούν. Προοπτική κλινικών μελετών.

Θεραπευτικά βιολογικά προϊόντα χορηγούμενα από την ρινική κοιλότητα
(nasal)

Εταιρεία	Προϊόν	Περιγραφή του προϊόντος
Sanofi-Aventis	Kryptocur ^R	Ρινική χορήγηση Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone (LHRH)
Novartis	Miacalsin ^R	Ρινική χορήγηση salmon calcitonin
Unigene's laboratories/Upsher-Smith laboratories, Inc.	Fortical ^R	Ρινική χορήγηση salmon calcitonin
Ferring Pharmaceuticals, Inc.	Desmospray ^R	Ρινική χορήγηση desmopressin (ανάλογο της 8-arginine vasopressin (ADH))
Sanofi-Aventis	Suprecur	Buserelin (αγωνιστής της LHRH)
Sanofi-Aventis	Suprefact	Buserelin (αγωνιστής της LHRH)

Patent expiration of biopharmaceuticals

Pioneer company	Indication(s)	EU patent/market exclusivity expires	USA patent/market exclusivity expires
Genentech	Growth disorders	Expired	Expired
Abbott	Ischaemic events	Expired	Expired
Eli Lilly	Diabetes	Expired	Expired
Genzyme	Gaucher disease	Expired	Expired
AstraZeneca	Ischaemic events	Expired	Expired
Biogen / Roche	Hepatitis B and C	Expired (France) 2007 (Italy)	Expired
Serono	AIDS wasting	NA	Expired
Eli Lilly	Growth disorders	NA	Expired
Amgen	Anaemia	Expired	2013
Roche	Anaemia	Expired	NA
Genentech	Acute myocardial infarction	Expired	2005
InterMune	Chronic granulomatous disease (CGD), malignant osteopetrosis	Expired	2005, 2006, 2012
Genentech	Acute myocardial infarction	Expired	2005, 2010
Chiron	HIV	Expired	2006, 2012
Amgen	Anaemia, leukaemia, neutropenia	Expired	2015

Protein

Biosimilar

Reference Product

Somatropin
Ανασυνδιασμένη αυξητική
πρωτεΐνη

Omnitrope® (Sandoz)

Valtropin® (BioPartners)

Genotropin® (Pfizer)

Humatrope® (Eli Lilly)

Epoetin alfa
Ερυθροποιητίνη
Τεχνολογία
ανασυνδοασμένου DNA

Binocrit® (Sandoz)

Epoetin alfa Hexal®

Abseamed® (MAP)

Eprex®/ Erypo® (J&J)

Epoetin zeta
Ερυθροποιητίνη
Τεχνολογία
ανασυνδοασμένου DNA

Silapo® (Stade Arzneimittel)

Retacrit® (Hospira)

Biograstim® (CT Arzneimittel)
Filgrastim Ratiopharm®,
Ratiogastim®, Tevagrastim®

Neupogen® (Amgen)

Filgrastim
Τεχνολογία
ανασυνδοασμένου DNA
Αύξηση των ουδετερόφιλων

Filgrastim Hexal®,
Zarzio® (Sandoz)

Nivestim® (Hospira)

Σύντομη ανασκόπηση των νέων φαρμάκων εγκεκριμένων απο FDA ή με θετική εισήγηση για έγκριση απο τον EMA το 2013

- 2013 : 81 φάρμακα με θετική εισήγηση απο την CHMP.
- 2012 : 27 φάρμακα με θετική εισήγηση απο την CHMP, περίπου όσα και το 2011
- Από τα νέα φάρμακα με θετική εισήγηση απο την CHMP για το 2013, τα 38 είχαν φαρμακολογικά δραστικές ουσίες που έπαιρναν έγκριση για πρώτη φορά (35 το 2012) , 20 γενόσημα (λιγότερα των προηγούμενων ετων, 45 και 57 για το 2010 και 2009, αντίστοιχα). Θετική εισήγηση είχαν 4 βιο-ομοειδή εκ των οποίων τα δύο αντίγραφα του infliximab (ψωρίαση και ρευματοειδή αθρίτιδα). Επίσης το πρώτο θεραπευτικό εμβόλιο για τον καρκίνο του προστάτη που έχει ήδη εγκριθεί στην Αμερική και έχει θετική εισήγηση απο την CHMP (Provenge, το οποίο έχει autologous mononuclear cells ATMP) το μόνο μέχρι σήμερα με ένδειξη για τον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.
- 27 νέα φάρμακα (New Molecular Entities) το 1/3 των οποίων είχαν νέο μηχανισμό δράσης (First-in Class) εγκεκριμένα για κυκλοφορία απο τον FDA.
- Θεραπευτικές κατηγορίες των φαρμάκων αυτών είναι: ογκολογικά, του αναπνευστικού συστήματος, αντι-υικά και διαβήτη τύπου 2.
- Ο βαθμός καινοτομίας είναι υψηλός, ενώ οι πωλήσεις αναμένεται να ξεπεράσουν το ένα δισεκατομμυριο δολλάρια.
- Βιβλ. Κ. Ευθυμιόπουλος, *Archeia Pharmakeftikis*, 1st issue, p.12-15, 2014

US Sales of Leading Biological Products and Earliest Reported Years of Patent Expiry

Drug	Product Type	Company	2011 US sales (\$ mil)	Earliest Reported Year of Key Patent Expiry
Humira (Adalimumab)	Monoclonal antibody	Abbott	\$3,531	2016
Enbrel (Etanercept)	Monoclonal antibody	Amgen	\$3,507	(1)
Remicade (Infliximab)	Monoclonal antibody	J&J	\$3,474	2018
Neulasta (Pegfilgrastim)	G-CSF	Amgen	\$3,316	2015
Rituxan (Rituximab)	Monoclonal antibody	Biogen	\$3,005	2016-2018
Epogen/Procrit (Epoetin alpha)	Erythropoetin	Amgen and J&J	\$2,854	2013
Avastin (Bevacizumab)	Monoclonal antibody	Genentech	\$2,662	2019
Lucentis (Ranibizumab)	Monoclonal antibody	Genentech	\$1,767	2019
Herceptin (Trastuzumab)	Monoclonal antibody	Genentech	\$1,656	2019
Avonex (Interferon beta-1a)	Interferon	BiogenIdec	\$1,558	2013
Rebif (Interferon beta-1a)	Interferon	Merck	\$1,056	2013
Aranesp (Darbepoetin)	Erythropoetin	Amgen	\$986	2024
Neupogen (Filgrastim)	G-CSF	Amgen	\$945	2013

Source: IMS Health; Epogen, Procrit, and Aranesp are based on 10-K SEC filings given extensive rebates provided to dialysis centers and hospitals not captured in the IMS audits.

Note:

1. Enbrel's patent expiration was widely reported as 2012, but based on November 2011 issued patent, Amgen now claims protection until 2028.
2. Other top selling biologic drugs including the insulin products Humalog, Novolog, and Lantus, may lose protection from key patents by 2016, but were approved through NDAs and are eligible for approval under an abbreviated pathway through the Hatch-Waxman process.

ΠΡΟΣΟΧΗ!



- Τα βιο-ομοειδή προϊόντα δεν είναι γενόσημα.
- Το κλασικό παράδειγμα της βιοϊσοδυναμίας δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε προϊόντα βιολογικής προέλευσης.

Βιο-ομοειδή



Γενόσημα



Απο το 2004 υπάρχει ανοικτή διαβούλευση απο τον EMA και οδηγίες (www.ema.europa.eu) για την διαχείριση των βιοομοειδών φαρμάκων με στόχο την δημιουργία νομοθετικού πλαισίου για χρήση απο τους εγκριτικούς μηχανισμούς και που θα αφορά στην Ασφαεια την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα των προϊόντων αυτών.

Ref. International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA), Seoul 2006.....global regulatory consensus and guidance on biosimilar products.



Ο WHO σε οδηγία του για την αξιολόγηση των ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΒΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (Biosimilars), ΤΟ 2010, ΑΝΑΦΕΡΕΙ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΟΥΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Τα βιο-ομοειδή προϊόντα είναι εξαιρετικά δύσκολο να είναι όμοια ΚΑΙ ΑΔΥΝΑΤΟΝ ΝΑ ΕΙΝΑΙ IDENTICAL (ΤΑΥΤΟΤΗΜΑ)

Η δυσκολία αφορά στην επαναληψιμότητα που σχετίζεται με την λειτουργικότητα τους

Η επαναληψιμότητα της λειτουργικότητας παρουσιάζει δυσκολίες ακόμα και μεταξύ των παρτίδων παραγωγής της ίδιας Βιομηχανίας και για τα πρωτότυπα βιοτεχνολογικά προϊόντα

Different process = Different product

Similar to snowflakes, biosimilars from different manufacturers differ from their originator biologic medicines and from each other.

Original biologic



Biosimilars





The regulatory framework of biosimilars in the European Union

Reviews • POST SCREI

Paola Minghetti¹, Paolo Rocco¹, Francesco Cilurzo¹, Lucia Del Vecchio² and Francesco Locatelli²

¹ Department of Pharmaceutical Sciences "P. Pratesi", Università degli Studi di Milano, via G. Colombo, 71–20133 Milan, Italy

² Department of Nephrology, Dialysis and Renal Transplant, A. Manzoni Hospital, Via dell'Eremo 9, 23900 Lecco, Italy

One final issue is that of substitution and interchangeability, where the term 'substitution' means automatic substitution at the dispensing level, without affecting the freedom of physicians to change a prescription on the basis of their knowledge and clinical data, under their own responsibility. Without the knowledge of the physician and patient consent, substitution should not be permitted, because in addition to clinical concerns, it could lead to difficulties in monitoring safety profiles of products compromising pharmacovigilance programs.

Βιο-ομοειδή

Κλινικές μελέτες



Γενόσημα

Βιοϊσοδυναμία

ΟΙ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ



COMPARABILITY EXERCISE



- ❖ **ΠΟΙΟΤΗΤΑ**
- ❖ **ΑΣΦΑΛΕΙΑ**
- ❖ **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ**

**Παραδειγμα απόρριψης
Βιοομοειδούς**



Τον Ιούλιο 2011 ο EMA (CHMP) απέρριψε 1 βιοομοειδές και απέσυρε 3.

- comparability exercises of Alpheon # Roferon –A (reference) για θεραπεία ηπατιτιδας C.
- 3 formulation of Human insulin as biosimilar formulation of Humulin

ΟΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΓΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑΣ (COMPARABILITY EXERCISES) ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΟΔΗΓΙΑ ΤΟΥ ΕΜΑ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ

Ο ρόλος της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας

❖ Οι συμμαχίες ανάμεσα στις συμβατικές φαρμακοβιομηχανίες και τις εταιρείες βιοτεχνολογίας δεν είναι καινούργιο φαινόμενο. Στην προσπάθειά της να γεμίσει τους άδειους φαρμακευτικούς αγωγούς της, η Big Pharma έχει τα τελευταία χρόνια στραφεί σε καινούργιες εταιρείες βιοτεχνολογίας.

❖ Οι κολοσσοί της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας έχουν επιδοθεί σε κάθε είδους συνεργασία, από συμμαχίες για την έκδοση αδειών μέχρι τις ανοιχτές εξαγορές μικρότερων εταιρειών. Έχοντας όμως επίγνωση των σοβαρών πολιτισμικών διαφορών ανάμεσα στα δύο είδη εταιρειών, έχουν ως τώρα αποφύγει τις μεγάλες εξαγορές.





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



1 20 February 2014
2 EMA/275542/2013
3 Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

4 **Concept paper on the revision of the guideline on**
5 **immunogenicity assessment of biotechnology-derived**
6 **therapeutic proteins (CHMP/BMWP/42832/2005)**
7 Draft

8

Agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP)	January 2014
Adopted by CHMP for release for consultation	20 February 2014
Start of public consultation	25 March 2014
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2014

9

10 The proposed guideline will replace 'Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived
11 therapeutic proteins' (EMEA/CHMP/42832/2005)